MENTE y CEREBRO
Cuadernos
N.º 9 - 2014
6,90 €
investigacionyciencia.es

LA MEMORIA

Neurobiología y psicología de la capacidad de recordar y aprender

NEUROLOGÍA
Circuitos neuronales de los recuerdos

EXPERIMENTACIÓN
Estudios con ratones transgénicos

PSIQUIATRÍA
El síndrome de Korsakoff y la hipertimesia

PSICOLOGÍA
Técnicas para mejorar el aprendizaje

Cuadernos MENTE y CEREBRO
3.er CUATRIMESTRE 2014

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

MENTE y CEREBRO

Títulos disponibles en tu quiosco

Suscríbete a la versión **DIGITAL**
de nuestras publicaciones y accede
a la hemeroteca completa (en pdf)*

www.investigacionyciencia.es

* Ejemplares de IyC disponibles desde 1990 y el archivo completo de MyC, TEMAS y CUADERNOS

MENTE y CEREBRO
Cuadernos

3er cuatrimestre de 2014 – N.º 9

COLABORADORES DE ESTE NÚMERO

Asesoramiento y traducción:

Anna Ferran: *Hacia un modelo unificado de la memoria*; F. Asensi: *Pequeños reguladores de la memoria*; Ignacio Navascués: *Sinapsis «durmientes», Importancia de la novedad en el aprendizaje y la memoria*; I. Nadal: *Labilidad de la memoria autobiográfica*; Mar Sanz Prevosti: *Una memoria superior*; Pilar García-Villalba: *El síndrome de Korsakoff, El interés de memorizar*; Federico Fernández Gil: *Técnicas de estudio, Ocho preguntas clave sobre el aprendizaje*; Ángel González de Pablo: *Las dos caras del estrés*

Portada: Thinkstock

Mente y cerebro

DIRECTORA GENERAL Pilar Bronchal Garfella
DIRECTORA EDITORIAL Laia Torres Casas
EDICIONES Yvonne Buchholz, Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea, Carlo Ferri
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado, Olga Blanco Romero

Edita

Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

Gehirn und Geist

CHEFREDAKTEUR: Carsten Könneker (verantwortlich)
ARTDIRECTOR: Karsten Kramarczik
REDACTIONSLEITERIN: Christiane Gelitz
REDAKTION: Steve Ayan (Textchef), Katja Gaschler (Koordination Sonderhefte), Anna von Hopffgarten, Andreas Jahn (Online-Koordinator), Frank Schubert,
FREIE MITARBEIT: Joachim Retzbach, Daniela Zeibig
SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg, Sigrid Spies, Katharina Werle
BILDREDAKTION: Alice Krüßmann, Anke Lingg, Gabriela Rabe
REDAKTIONSASSISTENZ: Inga Merk
VERLAGSLEITER: Richard Zinken
GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle, Thomas Bleck

Distribución

para España:
LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Pinares Llanos - Electricistas, 3
28670 Villaviciosa de Odón (Madrid) - Teléfono 916 657 158

para los restantes países:
Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª - 08021 Barcelona - Tel. 934 143 344

Publicidad

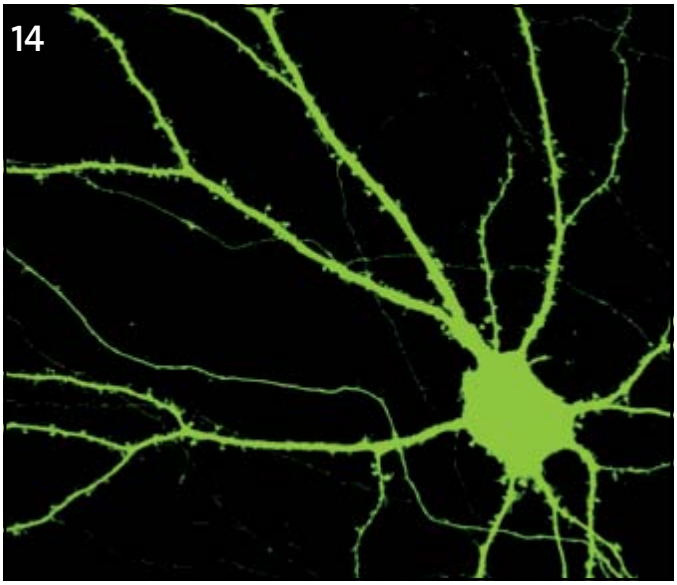
NEW PLANNING
Javier Díaz Seco
Tel. 607 941 341
jdiazseco@newplanning.es

Tel. 934 143 344
publicidad@investigacionyciencia.es

Copyright © 2014 Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, D-69126 Heidelberg
Copyright © 2014 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)
Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista.

ISSN 2253-959X Dep. legal: B. 3021 – 2012
Imprime Rotocayfo (Impresia Ibérica) Ctra. N-II, km 600 - 08620 Sant Vicenç dels Horts (Barcelona)
Printed in Spain - Impreso en España

SUMARIO



BASES NEUROBIOLÓGICAS

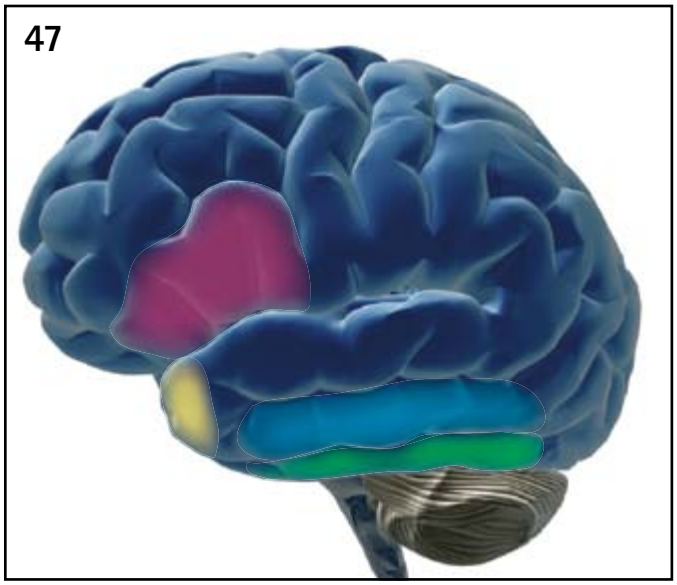
4 Hacia un modelo unificado de la memoria
Existen al menos cinco formas de memoria bastante independientes entre sí. Pero juntas nos permiten acceder al pasado, forjar nuestra identidad y adquirir competencias. Psicólogos y neurocientíficos revelan la lógica de tales interacciones. *Por Francis Eustache y Beatrice Desgranges*

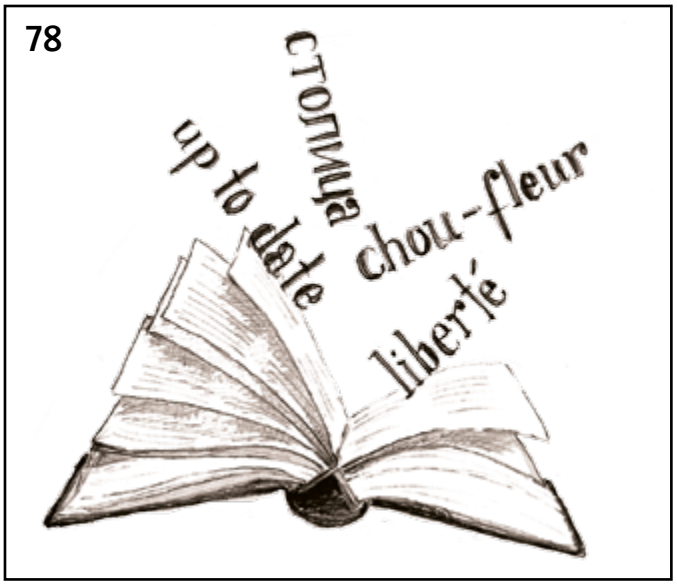
14 Pequeños reguladores de la memoria
Los microARN, unos diminutos reguladores génicos, desempeñan una función central en la conformación de la memoria. Su carencia puede originar enfermedades neuropsiquiátricas. *Por Gabrielle Siegel y Gerhard Schratt*

18 La materia de los recuerdos: circuitos neuronales y cascadas moleculares
¿Por qué algunas memorias resisten inamovibles el paso de los años mientras otras son frágiles y desaparecen en minutos? La respuesta se halla, en gran parte, en los mecanismos que subyacen a su formación. *Por Ángel Barco*

28 Sinapsis para recordar
La memoria se compone de un complejo sistema de procesamiento, en el que participan múltiples «piezas» cerebrales que desarrollan funciones estrechamente vinculadas entre sí. *Por Juan Carlos López*

36 Sinapsis «durmientes»
Montar en bicicleta, tocar la guitarra, leer en francés, cocinar una paella. Con facilidad logramos reactivar capacidades que creíamos perdidas. Aunque no utilicemos las conexiones nerviosas correspondientes desde hace largo tiempo, una vez anudadas, permanecen. *Por Mark Hübener*





PSICOLOGÍA Y FUNCIONES

40 Labilidad de la memoria autobiográfica
Las vivencias de bombardeos y destierros se graban profundamente en la memoria. Pero no todo lo que recuerdan haber presenciado los testigos ha sucedido según lo retienen. *Por Harald Welzer*

47 Una memoria superior
Ciertas personas recuerdan al detalle casi cada día de su vida. La ciencia busca en su cerebro el secreto de tan asombrosa capacidad. *Por Daniela Zeibig*

52 El síndrome de Korsakoff
Las personas que sufren el síndrome de Korsakoff muestran una pérdida grave de memoria. Para ellas, carecen de sentido el futuro, los proyectos, la historia personal o la capacidad de no permanecer bloqueado en el instante presente. *Por Patrick Verstichel*

MEMORIA Y APRENDIZAJE

56 El interés de memorizar
Datos que antaño guardábamos en la memoria (números de teléfono, rutas, citas o cálculos) se transfieren ahora a soportes electrónicos o informáticos, ya sean ordenadores, teléfonos móviles o GPS. No son despreciables las consecuencias potenciales de esta «desmemorización» del cerebro. *Por Robert Jaffard*

62 Importancia de la novedad en el aprendizaje y la memoria
Cuando nos enfrentamos a lo desconocido, el cerebro se ocupa de que percibamos mejor no solo la novedad, sino también las circunstancias que la rodean. Los pedagogos saben sacar provecho de esta información. *Por Daniela Fenker y Hartmut Schütze*

66 Ratones transgénicos en el estudio de los procesos de aprendizaje y memoria
En los mamíferos, el aprendizaje motor y cognitivo constituye un proceso distribuido entre diversas estructuras cerebrales, en el que intervienen complejos mecanismos moleculares y de comunicación interneuronal. *Por José M. Delgado García*

78 Técnicas de estudio
Más de un siglo de investigación, miles de experimentos y múltiples modelos de aprendizaje. ¿Algún resultado? Los alumnos de hoy no aprenden mejor que los de antaño, pese a que deben asimilar más conocimientos. Sin embargo, existen ciertas reglas de oro que no deben olvidar. *Por Steve Ayan*

85 Ocho preguntas clave sobre el aprendizaje
Por la redacción

88 Las dos caras del estrés
La presión psíquica puede acarrear olvidos, incluso lagunas en la memoria. Sin embargo, también puede favorecer la capacidad de memorizar. *Por Mathias V. Schmidt y Lars Schwabe*

Hacia un modelo unificado de la memoria

Existen al menos cinco formas de memoria bastante independientes entre sí. Pero juntas nos permiten acceder al pasado, forjar nuestra identidad y adquirir competencias. Psicólogos y neurocientíficos revelan la lógica de tales interacciones

FRANCIS EUSTACHE Y BÉATRICE DESGRANGES

EN SÍNTESIS

Un sistema global e interconectado

1 Existen diversas formas de memoria. Suelen reducirse a cinco tipos fundamentales: episódica, semántica, perceptiva, operativa y procedimental.

2 Según Endel Tulving, reconocido especialista en psicología y neurología cognitiva, las memorias perceptiva, semántica y episódica constituyen una cadena que conduce a la codificación del recuerdo.

3 La memoria operativa constituye uno de los mecanismos fundamentales de la consciencia. Si tan solo percibiéramos el instante, no podríamos tener consciencia del mismo.

En 2005, los neuropsicólogos Endel Tulving y Shayna Rosenbaum publicaron el estudio clínico del paciente K. C. Había sufrido un accidente de motocicleta, una veintena de años atrás, y se había sometido a múltiples revisiones psicológicas, ya que su memoria estaba perturbada. Era incapaz de rememorar algún acontecimiento concreto de su vida, pero conservaba la memoria de las informaciones generales que poseía sobre sí mismo y el mundo. Conocía los principales acontecimientos históricos, el nombre de los países, los estudios que había realizado, el apodo de sus allegados. En suma, recordaba los conocimientos generales, pero había olvidado los episodios concretos de su vida, asociados a un lugar o a una fecha.

El ejemplo nos demuestra que la memoria no constituye un bloque uniforme. Existen diversas formas. Algunas registran los acontecimientos vinculados a un contexto (el recuerdo de una fiesta, de un momento en particular): es la memoria episódica. Otras almacenan los conocimientos sobre uno mismo o sobre el mundo (conocer la propia fecha de nacimiento, o saber que el Nilo es un río de Egipto): se trata de la memoria semántica. Suelen reducirse a cinco los tipos fundamentales de memoria; a saber, episódica, semántica, perceptiva, operativa y procedimental.

En función de las épocas o de las escuelas, psicólogos o neurocientíficos han hecho hincapié sobre una u otra de estas formas de memoria. En ese sentido, Endel Tulving, de la Universidad de Toronto y experto autorizado en la materia, declaró ya hace tiempo que la memoria determinante era la episódica. Otro neuropsicólogo, Alan Baddeley, de la Universidad de Cambridge, se ha fijado en la memoria operativa, la que permite retener un número de teléfono justo el tiempo suficiente para poderlo marcar.

Otros trabajos se han concentrado en la memoria perceptiva, la cual imprime de manera más o menos automática e involuntaria la imagen de los objetos que vemos, sin asociarla forzosamente a un sentido o a un contexto. Por último, algunos estudios han puesto el acento sobre la memoria procedimental, que sirve para memorizar las secuencias motrices; permite aprender a montar en bicicleta sin retener necesariamente el lugar o el momento de ese aprendizaje.

Modelo integral

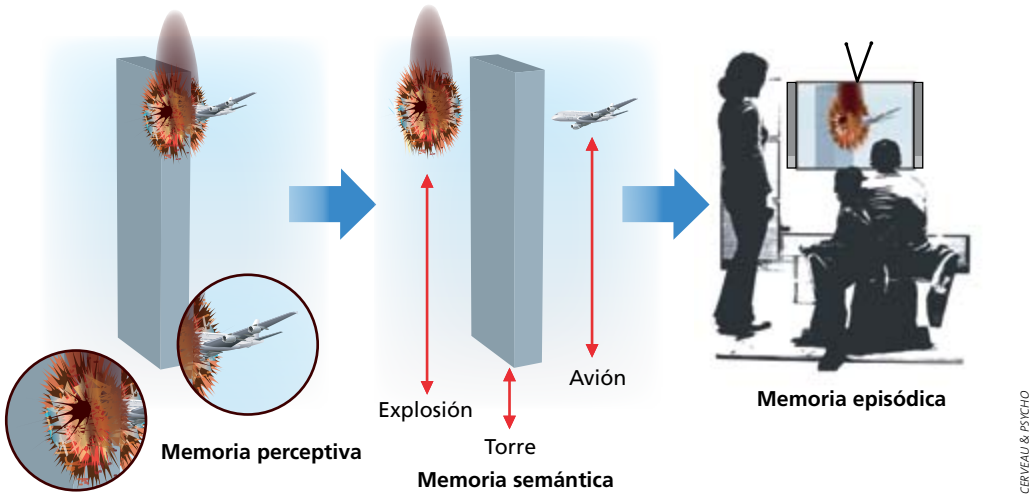
Desde hace decenios, se han venido recopilando innumerables datos sobre estas diferentes formas de la memoria. El estado actual de las investigaciones parece haber alcanzado un punto de maduración crítica, que reclama un trabajo de unificación. Para abordar el objeto de nuestro estudio, la memoria como tal, es crucial entender el papel atribuible a los diversos tipos de memoria, su articulación e interacciones. Presentaremos aquí el marco conceptual que hemos elaborado a lo largo de varios años de reflexión, y que propone un enfoque globalizado de la memoria humana

EN INTERACCIÓN
¿Se almacenan los recuerdos en «cajones» mentales? No. Aunque los tipos de memoria son bastante independientes, se entremezclan e interactúan.

ISTOCKPHOTO / LINDA BUCKLIN (*cabeza*)

PASO A PASO

La codificación de un recuerdo hace intervenir, en primer lugar, a la memoria perceptiva (la percepción de un avión y de una explosión); después viene la memoria semántica (los elementos percibidos adquieren un sentido: se trata de un rascacielos, de un avión y de una explosión); y finalmente, la memoria episódica (nos acordamos de que mirábamos la televisión en casa de un amigo cuando se difundieron las primeras imágenes).



a través de la unión de los cinco grandes tipos de memoria.

En 2001, Tulving propuso una organización jerarquizada de tres memorias calificadas de representaciones a largo plazo, pues almacenan las informaciones durante períodos prolongados: la memoria perceptiva, la memoria semántica y la memoria episódica.

La memoria perceptiva es el recuerdo de un precepto incluso antes de que adquiera significado. En el contexto de la percepción visual, por ejemplo, a veces se percibe una forma antes de identificarla. El cerebro retiene ya en ese estadio un primer esbozo de lo que ha percibido. La existencia de este esbozo o huella puede confirmarse mediante un experimento: cuando un sujeto ve una forma y ulteriormente se le muestra un fragmento de esa figura, la identifica antes que si no se le hubiera mostrado antes la forma entera. Se ha producido un efecto de sensibilización perceptiva, donde la presentación inicial de la forma completa, sin acceso al sentido de esta, ha facilitado el reconocimiento ulterior de una parte de ella. Al ver una porción de un motivo visual, el cerebro reactiva la huella mnésica del estímulo íntegro.

La memoria semántica nos resulta familiar. Cuando aprendemos que Moscú es la capital de Rusia, no memorizamos un percepto, sino un sentido, un conocimiento. Este tipo de memorización reposa sobre la memoria semántica. Todos los conocimientos generales que vamos acumulando, incluidos los relativos a nosotros mismos, se deben a ese tipo de memoria, que no implica acordarse de un acontecimiento preciso, ni tampoco de un percepto.

Por último, la memoria episódica se refiere al recuerdo de los instantes únicos, acotados en el tiempo y el espacio. Todo recuerdo episódico aparece asociado a un instante y a un lugar, lo cual no es el caso de la memoria semántica. Acordarse del momento de enterarse de la noticia de los atentados del 11 de septiembre corresponde a la memoria episódica; se recuerda un instante, un lugar o un entorno preciso.

Estas tres formas de memoria son distintas, como lo confirman los casos clínicos estudiados: ciertas personas pierden la capacidad de memorizar los acontecimientos (su memoria episódica está alterada), pero conservan la capacidad de aprender nuevos conceptos, facultad que guarda relación con la memoria semántica. De ese modo, pueden aprender qué es el sida, pero no acordarse de la persona que le ha dado la información ni del lugar donde se produjo la conversación.

Todas las memorias poseen su propia lógica; la capacidad mnésica se compone de diferentes módulos

Memoria operativa y memoria procedimental

Además de las memorias perceptiva, semántica y episódica, en un modelo global de la memoria deben tenerse en cuenta la operativa y la procedimental. La memoria operativa funciona sin descanso en nuestra vida consciente, pues mantiene presentes las informaciones que necesitamos en tiempo real para hablar, imaginar, reflexionar o calcular. Un ejemplo muy simple es el de un amigo que nos llama por teléfono para quedar con nosotros. Nos indica el lugar de la cita y nos detalla cómo llegar hasta allí. Hemos retenido el medio de transporte a utilizar y le preguntamos sobre la parada donde debemos apearnos. Al hacer

Así interaccionan los cinco grandes tipos de memoria

Existen cinco grandes tipos de memoria, repartidos en tres categorías: las de representación a largo plazo (perceptiva, semántica y episódica), la operativa y la procedimental. En las memorias de representación a largo plazo, se distinguen una vía ascendente y otra descendente.

En la vía ascendente, las memorias perceptivas alimentan la memoria semántica, que a su vez alimenta la memoria episódica (se memorizan primero las imágenes y los sonidos; a continuación, el significado de esas impresiones); por último, el sentido de las diversas partes de un acontecimiento conlleva la memorización del evento en sí, asociado a un lugar y a una fecha.

En la vía descendente, el hecho de rememorar un acontecimiento (memoria episódica) cambiará el sentido atribuido a ese acontecimiento (siendo adulto, uno no atribuye el mismo significado a sus actos de adolescente, cuando se vuelve a pensar en ellos). Del mismo modo, el recuerdo de un acaecimiento reactiva los elementos perceptivos (imágenes, sonidos, olores) que se modifican durante su propia reactivación.

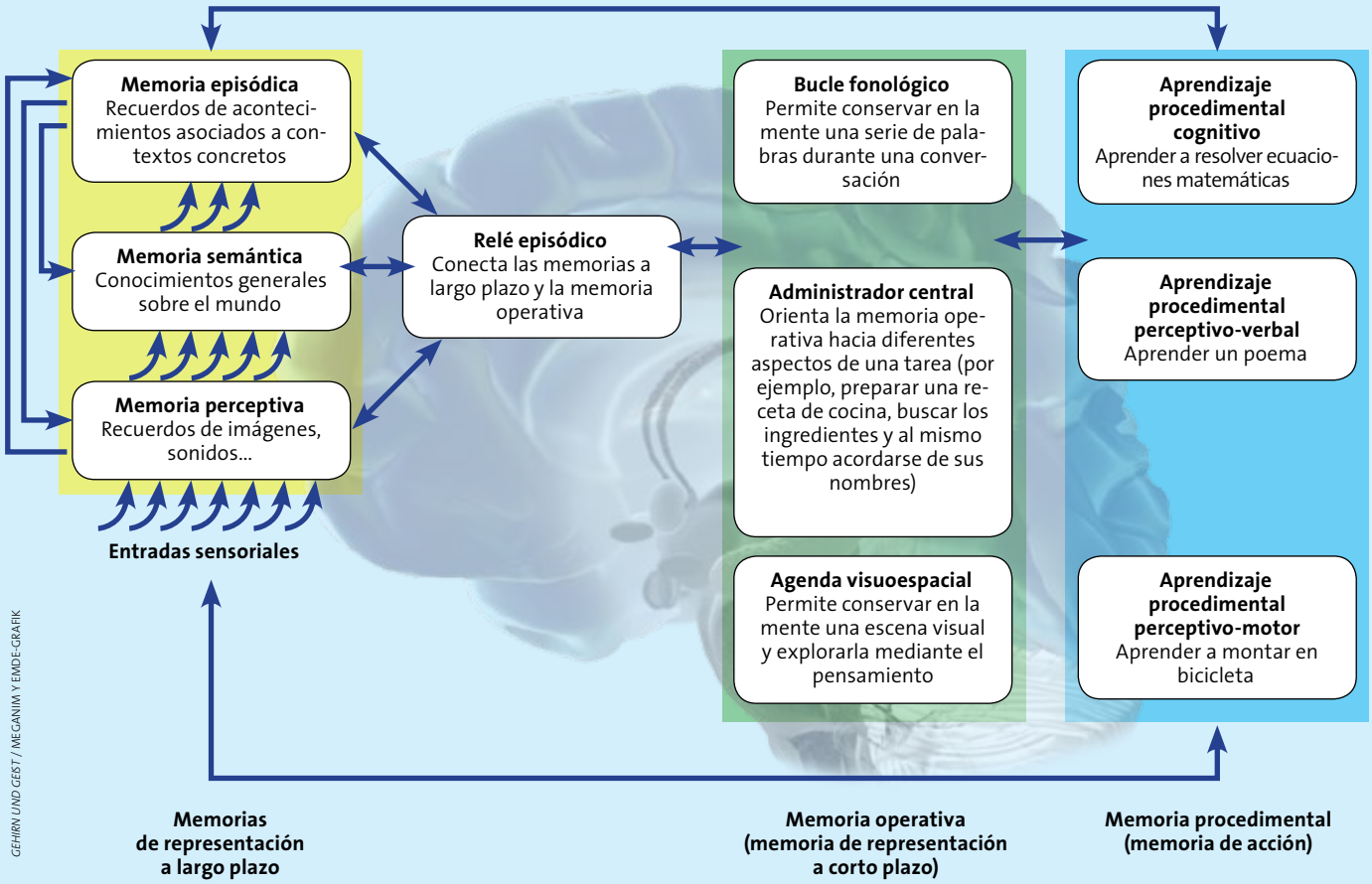
En la segunda categoría (memoria operativa), se distinguen tres facultades: por un lado, la de conservar presentes en la mente, en todo momento, cierto número de palabras o cifras, mientras alguien nos habla o nos dicta un número de teléfono; es lo que se denomina el bucle fonológico. Por otro, la facultad de representarse una escena visual (el interior de un automóvil, póngase por caso) y visitarla con la mente; concentrarse visualmente en la palanca de cambios, la radio...

Por último, el administrador central ofrece la posibilidad de elegir dónde se va a fijar la memoria operativa, sobre todo en una tarea compleja. Si se debe preparar una receta de cocina y se piensa «debo usar la mantequilla; después los huevos» y, al mismo tiempo, se buscan los ingredientes en el armario, se pasa del bucle fonológico a la agenda visouespacial. Además, el *relé episódico* permite conectar esta memoria operativa con los sistemas de recordación a largo plazo: si se prepara un pastel para el cumpleaños de un amigo, uno se acuerda de un acontecimiento vivido en el pasado con esa persona, lo que pone en juego la memoria episódica e influye en la ejecución de la receta.

La última categoría de memoria es la procedimental. La memoria procedimental cognitiva permite aprender métodos de resolución de tareas cognitivas (entre otras, resolver ecuaciones matemáticas) y hacerlo de forma cada vez más rutinaria.

La memoria perceptivo-verbal permite aprender un poema: se memorizan las secuencias de gestos orales que reproducen el poema. La memoria procedimental perceptivo-motriz permite aprender un sinfín de actividades físicas complejas: desde montar en bicicleta, pasando por la costura, hasta esquiar.

La memoria procedimental interactúa con memoria la operativa (en un primer momento deben mantenerse en la consciencia los gestos que se van a aprender, antes de poder automatizar la secuencia). Algunos experimentos han demostrado, asimismo, que la memoria procedimental interactúa con las memorias de representación a largo plazo (*grandes flechas transversales*).



GEHIRN UND GEIST / MEGANIM Y EMDE-GRAFIK

Interconexión óptima para un buen recuerdo

Las conexiones entre la memoria perceptiva y la memoria episódica pueden aparecer cuando un individuo escucha varias palabras y una de ellas (*sol*) se pronuncia más veces (*a*). Después, debe identificar algunas palabras (entre estas, *sol*) en medio de ruidos parásitos que interfieren (aplausos o ruidos de automóvil). La palabra *sol* es identificada a pesar del ruido de automóvil (*b*), lo que demuestra que ha quedado grabada en la memoria perceptiva. Se evalúa a continuación la memoria episódica del voluntario: se le pronuncian varias palabras, entre ellas *sol*, y se le pide que precise si se acuerda en qué contexto sonoro las ha escuchado. Si sabe identificar la palabra *sol* (*c*) e indica las condiciones en que la ha escuchado (un ruido de automóvil), significa que ha adquirido un buen recuerdo episódico de la misma. El experimento reseñado revela que una buena memorización perceptiva se asocia a una buena memorización episódica.

JEAN-MICHEL THIRIET

esto último, hemos mantenido presente durante la conversación una información (el medio de transporte) y hemos reflexionado a partir de ese dato. Esta operación exige conservar presente la información en la consciencia, trabajo que compete a la memoria operativa.

Sin duda, esta información se habrá olvidado al día siguiente, pero es necesario retenerla en la memoria durante la operación. Así pues, la memoria operativa participa activamente en la creación de una consciencia del presente. De igual modo, cuando realizamos la operación mental $4 \times 12 - 5$, primero multiplicamos $4 \times 12 = 48$, para memorizar después ese resultado el tiempo necesario para restarle 5. Es la memoria operativa la que retiene el número 48 durante unos instantes, antes de soltarlo. También en este caso, la memoria operativa es un componente entero de la memoria, ya que ciertos amnésicos poseen una memoria operativa íntegra, mientras que su memoria episódica podría resultar deficiente.

Por último, la memoria procedimental concierne al aprendizaje y conservación de las competencias: aprender a esquiar, a montar en bicicleta, a tocar un instrumento o incluso a caminar. Es independiente de los otros tipos de memoria. Así lo ilustra un simple ejemplo: cuando llegamos a una vivienda nueva, aprendemos el código de la alarma del piso. Al principio memorizamos mentalmente la secuencia de cifras o letras. Activamos nuestras memorias episódica y semántica (ya que se trata de un conocimiento). Pero a fuerza de teclear los botones del código digital, adoptamos progresivamente una secuencia de gestos mecánicos.

La secuencia se automatiza. Llega un día en que un familiar nos pide el código por teléfono, ya que estamos fuera y necesita entrar en la vivienda; sin embargo, no podemos darle todas las cifras. Nuestro recuerdo del código ha desaparecido y ha cedido el paso a una huella procedimental: sabemos introducir el código con los dedos, mas hemos olvidado sus correspondientes guarismos.

La memoria procedimental es una parte disociada de la memoria episódica. Podemos conseguir que una persona con amnesia vaya en bicicleta: habrá olvidado todo lo acaecido durante los días en que aprendió a montar en el vehículo, pero habrá asimilado, mediante su memoria procedimental, los movimientos necesarios para pedalear y mantenerse en equilibrio.

Memorias que actúan entre sí

Todas estas memorias tienen su propia lógica, su existencia individual. La memoria es una entidad compuesta por diferentes módulos. ¿Cómo interactúan entre sí? Según Tulving, las memorias perceptiva, semántica y episódica constituyen una cadena que conduce a la formación (o codificación) del recuerdo. En este modelo, la codificación se considera seriada; es decir, empieza por la memoria perceptiva, continúa con la semántica y termina con la episódica. En otras palabras, el recuerdo comienza por la percepción, para acceder luego al sentido y finalmente al acontecimiento.

En concreto, ¿cómo se desarrolla esta secuencia? Cuando vimos las imágenes de los atentados del 11 de septiembre de 2001 televisadas, nuestro cerebro memorizó primero los objetos: la imagen de un avión, de una torre y de una explosión. Esta codificación perceptiva, muy rápida, se concentra en motivos visuales, sin que pueda asociarse un sentido a los elementos de la escena. Después, los perceptos adquieren un sentido: se toma consciencia de que la escena representa un avión que se estrella contra una torre, provocando una explosión. Por último, se crea la memoria del aconte-

cimiento, esto es, el atentado del 11 de septiembre como escena que se desarrolla en Nueva York en una fecha precisa, pero también como escena vista en el televisor en el apartamento de un amigo mientras nos preparábamos para una sesión de cine, interrumpiéndose la programación para dar la noticia. El acontecimiento ha adquirido una forma definitiva, y nos acordaremos del mismo bajo esta forma unificada, fechada y localizada.

A menudo nos formamos recuerdos episódicos más personales y más «banales» que los del 11 de septiembre, pero no todos ellos son memorizados de manera tan persistente. Por último, solo retenemos unos pocos recuerdos episódicos de nuestras vidas: se trata de sucesos destacables, de encuentros con personas importantes, de fiestas llenas de emoción, de momentos de transición.

Este es el modelo denominado «seriado» de Tulving. A pesar del avance que representa, creemos ahora que esta visión debe complementarse para llegar a un concepto más global de las interacciones entre las diferentes formas de memoria. En el Laboratorio de Caen hemos elaborado un marco conceptual que bautizamos con el acrónimo MNESIS (de *Modèle NÉoStructural InterSystémique de la mémoire humaine*) y que reúne las interacciones entre las diferentes memorias.

¿En qué consiste este modelo? Con relación al de Tulving, nuestro marco integra las conexiones directas entre la memoria perceptiva y la episódica (*véase el recuadro «*Interconexión óptima para un buen recuerdo»). Una relación puesta de relieve a partir de un experimento realizado por nuestro equipo. Consistió en hacer escuchar ciertas palabras a voluntarios, un número variable de veces. Después, los sujetos debían escuchar las grabaciones «deterioradas» (en medio de un ruido de aplausos o de una carrera de automóviles) de una serie de términos, entre los que se encontraban los que habían oído previamente.

Constatamos que, cuantas más veces habían escuchado una palabra, mejor la identificaban los voluntarios en su versión «deteriorada». Este efecto se debe a la memoria perceptiva de la palabra, que permite que su registro aflore a la consciencia y que incluso los indicios parciales de ese vocablo en cuestión sean suficientes para reactivarlo. Se trataba de memorización perceptiva.

A continuación, se comprobó que, cuanto más fuerte era la memorización perceptiva, los voluntarios también memorizaban más estas palabras de forma episódica. Por esa razón, se los expuso a cierto número de palabras, entre ellas, las que habían escuchado inicialmente. A cada vocablo se les preguntaba si lo habían oído con anterioridad. Además, debían concretar «si sabían que habían escuchado esa palabra», o «si se acordaban realmente de haberlo hecho y podían precisar su contexto» (sonido ambiente de aplausos o de una carrera automovilística). Solo en este último caso podía considerarse que habían creado un recuerdo episódico del momento en que oyeron la palabra.

Comprobamos que la tendencia a establecer un recuerdo episódico en tales condiciones se halla asociada a la fuerza de la memoria perceptiva previamente evaluada. Por lo tanto, esos dos tipos de memoria guardan relación. Los efectos de la sensibilización perceptiva, que reflejan la actividad de la memoria perceptiva, refuerzan la creación de recuerdos episódicos. La sensibilización perceptiva hace referencia al hecho de haber estado en contacto perceptivo con un objeto, lo que facilita el tratamiento perceptivo ulterior de ese objeto, a espaldas del sujeto.

No obstante, todas las informaciones presentes en esas memorias perceptivas no alcanzan el estatuto de remembranza episódica. El modelo de Tulving postula que ciertos recuerdos pasan de la memoria perceptiva a la memoria semántica sin llegar a la memoria episódica. En este caso, se generan conocimientos (sobre el mundo y sobre sí mismo) sin recurrir a la memoria episódica, es decir, sin la formación de recuerdos. De esta manera, los pacientes amnésicos pueden aprender un método de programación informática o una nueva lengua, y al mismo tiempo olvidar las circunstancias en las que adquirieron estos nuevos conocimientos.

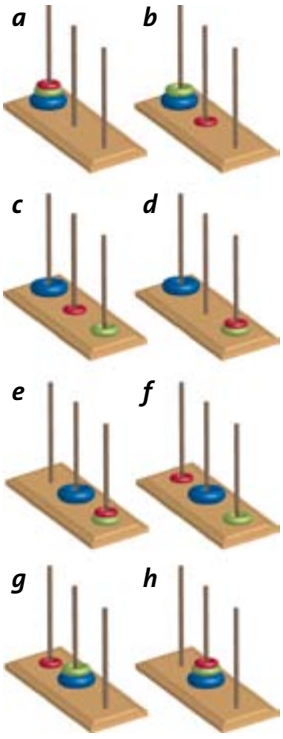
Del episodio al sentido

Esta proposición teórica, que surge del estudio de casos patológicos, pone de manifiesto ciertas capacidades residuales de las personas con amnesia. Aunque en un grado distinto, la misma idea se aplica a las capacidades de adquisición de conocimientos semánticos del niño, en quien la memoria episódica no ha alcanzado su funcionamiento óptimo. Los niños pueden aprender el significado de una multitud de objetos sin guardar apenas recuerdos episódicos anteriores a los tres años de edad.

La actividad de la memoria perceptiva refuerza la creación de los recuerdos episódicos

El problema de la torre de Hanói

En esta prueba deben transferirse tres anillas desde un vástago a otro, de suerte que una anilla de diámetro superior esté situada siempre debajo de una anilla de diámetro inferior. Los sujetos que realizan esta prueba aprenden más rápidamente el juego cuando poseen una buena memoria operativa y una buena memoria episódica.



CERVEAU & PSYCHO

Al mismo tiempo que reconoce la formación de conocimientos sin recuerdos, nuestro modelo considera también la existencia de secuencias descendentes que van de la memoria episódica a la memoria semántica y a la memoria perceptiva, es decir, en sentido contrario al modelo de Tulving. Además, algunos de nuestros conocimientos generales sobre el mundo (memoria semántica) se construyen a partir de recuerdos episódicos. Este es el caso de las fiestas de cumpleaños. De niños memorizamos primero el recuerdo de un cumpleaños concreto, lo que moviliza la memoria episódica. Pero a medida que las celebraciones del día del nacimiento se repiten, la mayoría de esos recuerdos episódicos pierden su especificidad y se funden en un conocimiento más general, que pertenece al registro de la memoria semántica, para dar lugar al «concepto de cumpleaños». La mayoría de los cumpleaños se olvidarán en tanto que acontecimientos, a excepción de algunos de ellos que se distinguirán por un detalle inusual. Se habla entonces de semantización de los recuerdos episódicos.

Y ello nos conduce a una observación importante: no poseemos tantas remembranzas episódicas como pudiera uno pensar. Una gran parte de los recuerdos generados se olvida. Si todas las situaciones que vivimos se registraran como eventos únicos, no tendríamos la oportunidad de establecer puntos comunes entre ellos, ni podríamos acceder al sentido de las cosas.

La mayoría de los días de nuestra vida no se memorizan como recuerdos episódicos. En cambio, no olvidamos el aprendizaje que estos días nos han deparado. Así pues, las jornadas laborales no dejarán ninguna huella en nuestra memoria episódica, aun cuando aprendamos en ellas el sentido de ciertos conceptos o adquiramos determinadas habilidades. Los que conservamos en términos de memoria episódica son los momentos emblemáticos, las rupturas en las diferentes etapas de la vida, los acontecimientos con un estatuto particular, las situaciones de peligro o de felicidad intensa.

La fuerza de las reviviscencias

Otro aspecto de las relaciones entre diferentes tipos de memoria lo aportan las secuencias «descendentes» entre la memoria episódica y la perceptiva. Estas secuencias son responsables de los fenómenos de reviviscencia. Al rememorar un acaecimiento destacable, sobre todo las primeras veces, uno se representa la escena con las emociones que lo acompañaron, viendo de nuevo ciertos detalles concretos y teniendo la impresión de revivir el acontecimiento. La reconstrucción reaviva los recuerdos perceptivos del suceso; la reviviscencia contribuye a consolidar el recuerdo.

En efecto, parece que el cerebro reactiva las percepciones asociadas a un acaecimiento para memorizarlo mejor. Esto es lo que dejan entrever los experimentos realizados por Pierre Maquet, de la Universidad de Lieja. Cuando una persona ha realizado un aprendizaje intensivo durante el día (por ejemplo, ha aprendido a distinguir ciertos motivos visuales complejos), su cerebro se reactiva de la misma manera durante el sueño, como si se rebobinasen las percepciones visuales asociadas al aprendizaje. Tal repetición durante el sueño permite a la persona sacar provecho de su nuevos conocimientos, ya que lleva a cabo más eficazmente las mismas tareas a la mañana siguiente.

El proceso de consolidación que acabamos de describir no constituye un simple refuerzo del recuerdo, sino que implica necesariamente su modificación. Cuando nos acordamos de un episodio, se reactivan los recuerdos perceptivos, aunque unos más que otros. En ese momento, el recuerdo se «reescribe» y el acontecimiento se percibe en una versión en la que ciertos detalles se habrán vuelto más prominentes. Las reviviscencias conducen a exagerar detalles; de reescritura en reescritura, el recuerdo alcanza el estatuto de una obra que usted mismo habrá creado, a veces de manera del todo involuntaria. Esa remembranza se habrá alejado de la realidad.

El tipo de consolidación expuesto parece intervenir en el sueño. Las investigaciones dirigidas por nuestro equipo demuestran que el sueño profundo permite la consolidación de las representaciones episódicas y semánticas, mientras que el sueño paradójico reforzaría más la memoria procedimental.

Para llegar a una visión unificada de la memoria, hemos relatado hasta aquí las relaciones existentes entre las tres memorias de representación a largo plazo (perceptiva, semántica y episódica). Abordemos ahora las conexiones de estas tres memorias con la memoria operativa y la memoria procedimental.

Según A. Baddeley, la memoria operativa se presenta como un sistema formado de diferentes componentes: por un lado, el administrador central, que orienta la atención hacia los distintos as-

pectos de la información que se va a memorizar y, por otro lado, los «sistemas satélite», que mantienen las informaciones presentes en la conciencia. Esos sistemas satélite son el bucle fonológico, que mantiene presentes las informaciones verbales, y la agenda visuoespacial, que crea y retiene las imágenes mentales.

Aclaremos, mediante un ejemplo, esas nociones. Si alguien le indica: «Imagínese un cocodrilo rosa con topos verdes y con una toalla alrededor del cuello», usted podrá representarse ese extraño animal, aunque no exista; la memoria operativa desempeña una función fundamental en la representación.

En el ejemplo, el administrador central (que posee una localización cerebral descrita más abajo) empieza por desenterrar de la memoria la imagen de un cocodrilo; el color rosa, después, y, luego, los topos verdes. Para crear, a continuación, la imagen compuesta de un cocodrilo rosa con topos verdes.

De forma simultánea, activa el bucle fonológico, un sistema de memoria verbal que permite mantener en la consciencia el contenido de la frase mientras se constituye la imagen del cocodrilo, de modo que uno puede concentrarse después en las palabras del final del enunciado. En ese momento, la toalla aparece atada alrededor del cuello del cocodrilo. Es la agenda visuoespacial la que concentra la atención sobre el cuello del cocodrilo para colocarle una toalla. Este modelo ha quedado demostrado en trabajos mediante neuroimagen, que revelan que el mantenimiento de las imágenes mentales es atribuible esquemáticamente a las áreas cerebrales posteriores, mientras que el administrador central, que estructura la tarea y desvía la atención a sus diferentes partes, se aloja principalmente en la parte anterior del cerebro, en la corteza frontal dorsolateral.

La memoria del presente

Se da por cierto que este sistema de memoria operativa, en interacción con la memoria episódica, conforma el pedestal del presente psicológico, es decir, la sensación de percibir el presente. Cuando tenemos la sensación de que el instante vivido se desarrolla ahora, y no en el pasado ni en el futuro, percibimos las escenas reales que discurren ante nuestros ojos, pero mantenemos idéntica percepción en la memoria operativa durante algunos segundos. Cuando utilizamos un bolígrafo para escribir una frase, empezamos por asir el bolígrafo y después pensamos en lo que vamos a escribir, pero nuestra memoria operativa mantiene la percepción consciente del bolígrafo en nuestra mano mientras preparamos las ideas. De ese modo se crea una continuidad entre el bolígrafo y el pensamiento, unidos en un tiempo presente que es el de la memoria operativa, del orden de unos segundos.

Además, no nos observamos a nosotros mismos como a cualquier otra persona que sostiene el bolígrafo y prepara una frase. La forma en que planificamos nuestras palabras depende de los datos anteriores, ligados a un problema planteado, a un deseo personal o a unos episodios ocurridos en nuestra vida. En ese sentido, la memoria operativa se halla en contacto con la memoria episódica. Baddeley propone la existencia de un relé episódico en la memoria operativa, que permite que la memoria episódica se encuentre, solapada, en la memoria operativa, por cuya razón el presente psicológico difiere de una persona a otra.

La memoria procedimental: del conocimiento a la habilidad

La memoria operativa constituye, sin duda, uno de los mecanismos fundamentales de la consciencia, como destaca Gerald Edelman, del Instituto de Neurociencias de San Diego, para quien la conciencia es un «presente rememorado». En efecto, cuando percibimos un objeto, una escena, un rostro o un sonido, la percepción que tenemos de ese objeto o de ese rostro subsiste algunos momentos en la memoria operativa. Rememoramos así un pasado próximo, que nos da la impresión de tiempo presente. Si tan solo percibiéramos el instante, no podríamos tener consciencia del mismo, como dejan entrever los experimentos sobre la percepción subliminal, que demuestran que los estímulos proyectados durante muy breve tiempo no son percibidos de manera consciente.

En nuestra visión global de las diferentes formas de memoria (el modelo MNESIS), existen también relaciones entre la memoria procedimental y los otros sistemas de memoria. Esas interacciones se manifiestan durante todo el aprendizaje de nuevas competencias, entre ellas, secuencias gestuales. A veces se subestima la importancia que desempeña la memoria procedimental en nuestra vida cotidiana. Pero gracias a ella podemos conducir, escribir, montar en bicicleta, jugar al tenis, tocar un instrumento: la lista sería casi infinita.

La mayoría de los días de nuestra vida no los memorizamos como recuerdos episódicos

En nuestro equipo hemos demostrado que la memoria operativa y la memoria episódica cumplen una función de primer orden en el aprendizaje de nuevas habilidades, pues «alimentan» la memoria procedimental. Hélène Beaunieux, de la Universidad de Caen, propuso una prueba conocida como la torre de Hanói (en realidad, se trataba de una variante de la prueba clásica de la torre de Toronto) a cientos de individuos. Consiste en un vástago de madera en el que se insertan tres anillas de tamaño creciente (*véase el recuadro* «El problema de la torre de Hanói»). La anilla mayor se sitúa abajo, y la menor, arriba. El sujeto dispone de otros dos vástagos a los que puede transferir las anillas del primero. El objetivo es reconstruir una torre sobre otro vástago colocando las anillas en el mismo orden (la mayor abajo y la menor arriba), sin poner nunca una anilla más grande encima de una más pequeña.

Esta tarea exige un esfuerzo mental inicial, pero a medida que los participantes la practican, descubren las secuencias adecuadas para llevarla a cabo con éxito. Cada vez la realizan más rápidamente y de forma más automática. Al hacerles repetir la prueba varias veces, Beaunieux comprobó que los probandos presentaban unos perfiles de aprendizaje distintos. Algunos descubrían el método antes, y progresaban con celeridad desde los primeros ensayos. Otros avanzaban más lentamente desde los primeros ensayos, pero terminaban por ejecutar la tarea igual de rápido que los otros si se les permitía repetirla suficientes veces.

Al someterlos a otras pruebas para evaluar su memoria operativa y su memoria episódica, se comprobó que las personas con una memoria operativa más eficaz eran las que progresaban con celeridad desde los primeros ensayos. Los individuos con una buena memoria episódica descubrían también una progresión rápida desde las primeras fases de la prueba. Efectivamente, los primeros ensayos constituyen la fase más cognitiva de la tarea, donde es necesario reflexionar y acordarse de lo que se ha hecho, invirtiendo fuertes recursos cognitivos.

Estos experimentos ponen de relieve la implicación de las memorias episódica y operativa en la construcción de la memoria procedimental. Además, el estudio de Beaunieux permitió localizar las zonas cerebrales que participan en las diferentes fases del aprendizaje de la tarea de la torre de Hanói (*véase el recuadro* «El mosaico cerebral de la memoria»). De ese modo, el inicio del aprendizaje, que requiere las memorias episódica y de trabajo, se acompaña de una fuerte activación de las zonas frontales del cerebro (en concreto, de la corteza prefrontal).

Tal actividad disminuye a medida que la tarea se automatiza (el esfuerzo a dedicar se reduce). Simultáneamente, intervienen otras zonas; entre ellas, el núcleo caudado y las áreas occipitales, en la parte posterior del cerebro. Después, cuando la tarea se automatiza por completo, entran en acción el tálamo y el cerebelo.

La formación de la identidad

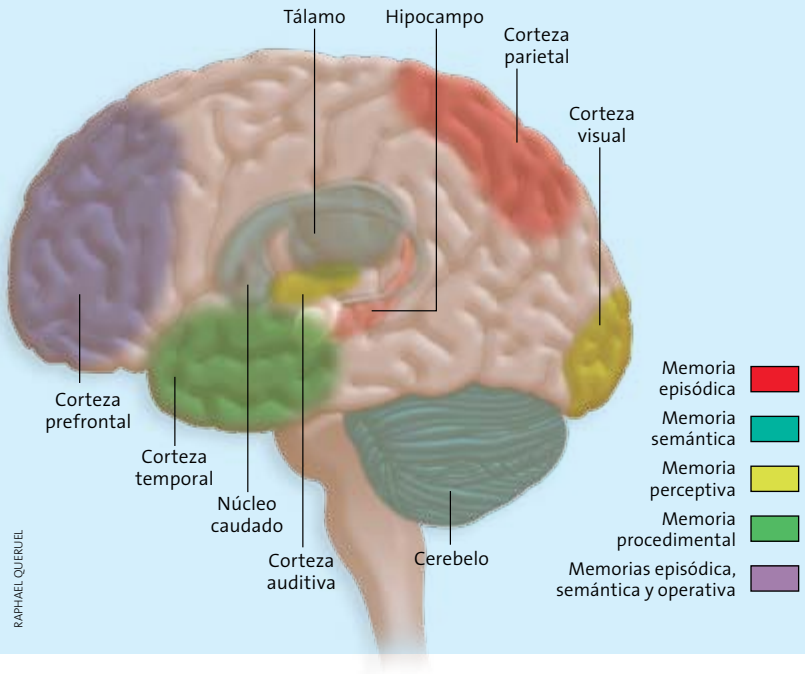
La interacción entre las diferentes formas de memoria no impide la intervención de otros factores que modulan el funcionamiento de esta estruc-

El mosaico cerebral de la memoria

En los diferentes tipos de memoria parecen intervenir diversas regiones del cerebro. La memoria episódica subyace en gran parte en el hipocampo, implicado tanto en la adquisición como en la rememoración de los recuerdos episódicos. Por otro lado, la corteza prefrontal izquierda se emplearía más particularmente en la adquisición (o codificación) de los recuerdos y la derecha en la rememoración (recuperación). La corteza parietal cumpliría una función de control de los recuerdos (sobre todo, la exploración de su dimensión espacial).

La memoria semántica hace intervenir, sobre todo, los lóbulos frontal y temporal izquierdos. Las memorias perceptivas reposan en gran parte en las áreas sensoriales primarias, entre estas, la corteza visual y la corteza auditiva.

El administrador central de la memoria operativa se asocia, por lo general, a la actividad del lóbulo frontal, mientras que la memoria procedimental hace funcionar ciertas zonas del tálamo, del cerebelo y del núcleo caudado.



tura, o que se ven influidos por ellas. La emoción es una dimensión esencial de la vida afectiva, que modifica el conjunto de los componentes de la memoria; aumenta la cantidad de detalles memorizados y el sentimiento de realidad de un recuerdo. En cambio, los tipos de memoria participan en la construcción del yo y determinan su relación con los otros.

Bajo el término *yo*, los psicólogos designan un componente de la personalidad constituido por sensaciones, recuerdos conscientes e inconscientes a partir de los cuales se construye el individuo, vive su relación con el prójimo y estructura su personalidad. Para John Kihlstrom, de la Universidad de California en Berkeley, el yo es una representación mental de la propia personalidad o identidad, formada a partir de experiencias vividas, de pensamientos codificados en la memoria. Todo lo que nuestra memoria episódica ha almacenado, las experiencias, las relaciones con otras personas, los éxitos o los fracasos, forma una representación (a menudo infraconsciente) de lo que nuestro yo ha vivido y del modo en que lo ha hecho. A ese respecto, la memoria episódica, y de manera particular la memoria autobiográfica, es un ingrediente esencial para la construcción del yo.

La memoria semántica también participa en su elaboración. Se habla de semántica personal para referirse a las informaciones generales que nos caracterizan y mediante las cuales nos describimos a nosotros mismos. Utilizamos nuestra memoria semántica para hablar sobre nuestros gustos, los estudios que hemos realizado o nuestra familia.

Así pues, la memoria episódica y la memoria semántica intervienen de igual modo en la construcción del yo. Pero la memoria también se forma, en gran parte, en relación con el otro. Nuestra capacidad para distinguir el pensamiento propio del ajeno se desarrolla al mismo tiempo que aprendemos a rememorar de manera consciente ciertos episodios del pasado o a imaginar episodios futuros. Hacia los cinco años de edad, el niño empieza a comprender que los adultos no saben necesariamente en lo que está pensando, y de forma recíproca, esos mismos adultos tienen pensamientos que él mismo ignora. El niño adquiere entonces una teoría de la mente.

También a esa edad los niños pueden proyectarse mediante el pensamiento hacia una situación ocurrida un año antes, durante sus vacaciones de verano, o imaginar un acontecimiento que se le anuncia para el mes siguiente; por ejemplo, las Navidades. Al comprender que algunos pensamientos les pertenecen a ellos mismos, pueden empezar a clasificar los recuerdos como sus recuerdos personales, y construirse una memoria autobiográfica, un registro de la memoria que participará en la edificación del yo, claramente diferenciado del otro. Al descubrir que el otro posee un conjunto de pensamientos que le son propios, aprende a crearse su mundo secreto.

Parece que estas dos funciones (capacidad de atribuir pensamientos al prójimo y memoria autobiográfica) se separan y se asignan a estructuras cerebrales distintas. Rosenbaum y sus colaboradores han demostrado que algunos amnésicos adultos, desprovistos de la capacidad de viaje mental en el tiempo que caracteriza a la memoria episódica, eran capaces de efectuar diferentes tareas con la implicación de la teoría de la mente. Por el contrario, los pacientes que sufren demencia frontotemporal pueden presentar trastornos de la teoría de la mente sin un déficit mnésico importante.

Las nuevas fronteras de la memoria

La cartografía de la memoria se investiga de forma parecida a los viajes exploratorios en el pasado, que a lo largo de decenios revelaban espacios enteros de un mundo todavía desconocido. Las fronteras entre las memorias se van aclarando, como también las vías de comunicación que las conectan entre sí. ¿Hacia dónde nos conduce todo ello? Hacia una mejor comprensión del recuerdo en sentido amplio, y de la manera en que refleja nuestro pasado real o ficticio. Pero también hacia una mejor identificación de los factores que pueden alterar ese mecanismo.

Amnesias, estrés postraumático, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Alzheimer, ictus amnésico: cada trastorno de la memoria presenta sus particularidades y todos podemos caer víctimas de ellos. Solo a través de un mejor conocimiento de la estructura de la memoria nos dotaremos de los instrumentos que nos capaciten para hacer frente a sus trastornos.

Francis Eustache *es director de estudios en la Escuela Práctica de Altos Estudios (EPHE) y se halla al frente de la Unidad 923 del INSERM en la Universidad de Caen/Baja Normandía.* ***Béatrice Desgranges*** *es directora de investigación en el INSERM y dirige un equipo en la misma unidad.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 43

Para saber más

Episodic memory: From mind to brain. E. Tulving en *Annual Review of Psychology*, vol. 53, págs. 1-25, 2002.

Working memory: Looking back and looking forward. A. Baddeley en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, págs. 1899-1911, 2003.

Pourquoi notre mémoire est-elle si fragile? F. Eustache. Le Pommier Editeur, París, 2003.

Which processes are implicated in cognitive procedural learning? H. Beaunieux et al. en *Memory*, vol. 14, págs. 521-539, 2006.

Mnesis: Towards the integration of current multisystem models of memory. F. Eustache et al. en *Neuropsychology Review*, vol. 18, págs. 53-59, 2008.

Perceptual priming enhances the creation of new episodic memories. P. Gagnepain et al. en *Consciousness and Cognition*, vol. 17, págs. 276-287, 2008.

Pequeños reguladores de la memoria

Los microARN, unos diminutos reguladores génicos, desempeñan una función central en la conformación de la memoria. Su carencia puede originar enfermedades neuropsiquiátricas

GABRIELE SIEGEL Y GERHARD SCHRATT

EN SÍNTESIS

Soporte del aprendizaje

1 Las células cerebrales contienen varios centenares de variantes de microARN. Algunas de dichas diminutas partículas controlan la producción de proteínas en las sinapsis, desempeñando así una importante función en el aprendizaje.

2 Una disminución o una producción defectuosa de esas biomoléculas interviene en la aparición del autismo o de la esquizofrenia.

3 Un mejor conocimiento de los microARN puede contribuir al hallazgo de medicamentos para tratar patologías neuropsiquiátricas.

En marzo de 2004, Daniel Tammet consiguió un nuevo récord europeo: escribir de memoria el número pi con 22.514 cifras decimales. Tammet es uno de los cerca de 600 *savants* (sapientes) que existen en el mundo, es decir, personas con capacidades extraordinarias y geniales, si bien estas se ciñen a un ámbito limitado. Su ejemplo muestra qué ocurre cuando el cerebro desarrolla todo su potencial sin limitación alguna.

Se cree que las estructuras que desempeñan una función decisiva en esta capacidad memorística son las sinapsis, conexiones especializadas que comunican unas neuronas con otras. En los años noventa del siglo XX, el neurobiólogo y premio Nobel Eric Kandel, de la Universidad Columbia de Nueva York, descubrió en el caracol marino *Aplysia californica* que el almacenamiento a largo plazo de nuevos estímulos llevaba consigo un crecimiento permanente y una neoformación de sinapsis. Ante un estímulo repetido, una sinapsis de ese tipo reacciona de forma diferente a como lo hace la primera vez, como si se «acordara». Se supone que ese proceso, la plasticidad sináptica, constituye en los animales superiores el mecanismo central de almacenamiento en la memoria.

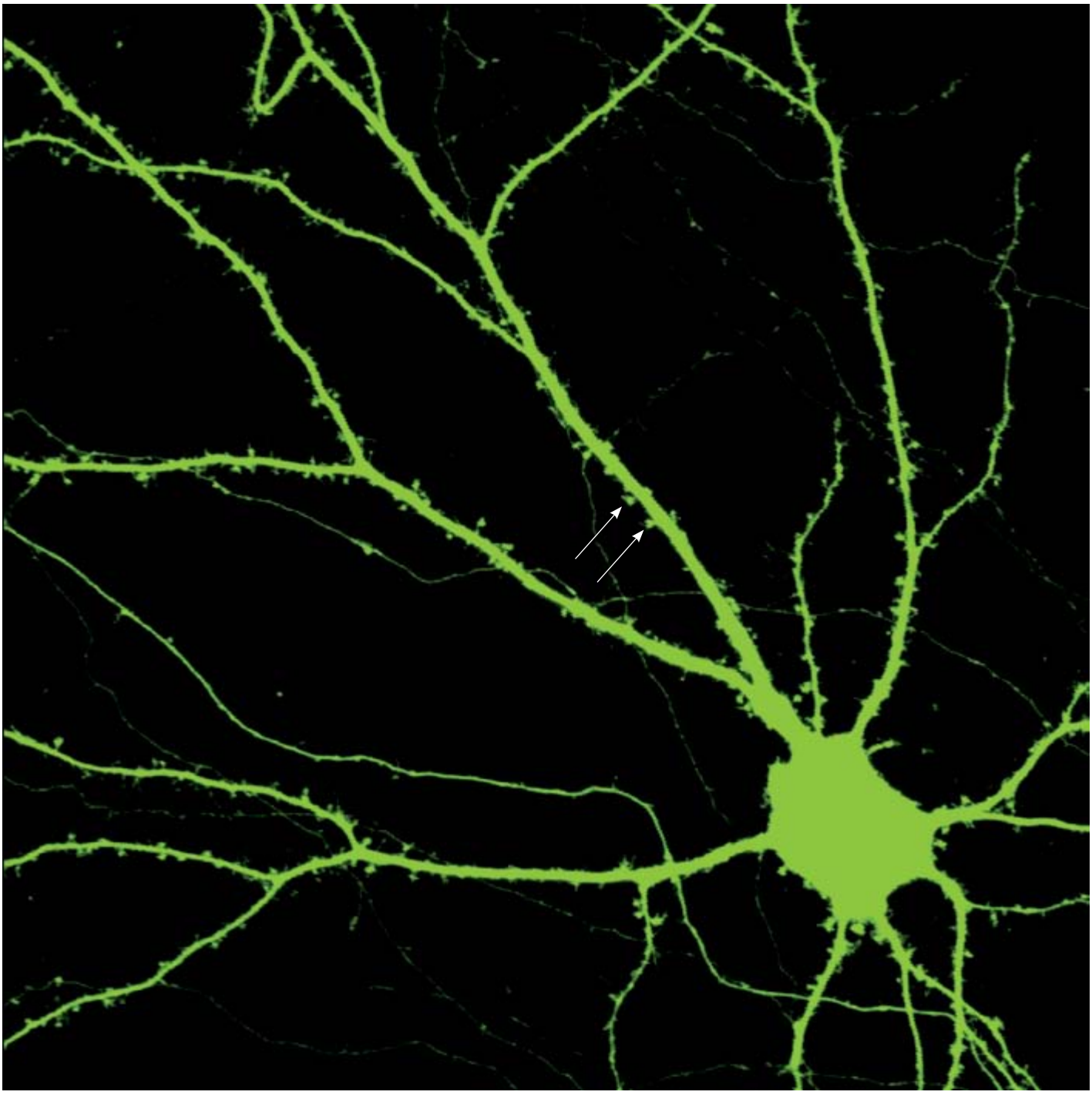
Para que todo funcione, las sinapsis requieren un engranaje de diversas proteínas. En particular, resultan importantes unas proteínas estructurales que proporcionan forma y estabilidad a las sinapsis en crecimiento, unas enzimas especiales y unas proteínas receptoras, las cuales refuerzan de manera duradera la transmisión de señales.

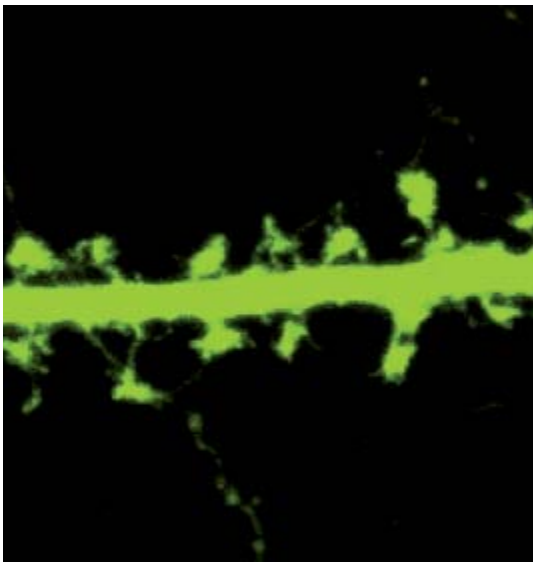
Por otra parte, no debe producirse ninguna alteración inoportuna en las conexiones. Con esa finalidad, las neuronas controlan de forma permanente la producción de una serie de proteínas en la sinapsis. Un fallo en dicho control puede ocasionar que estímulos nimios provoquen cambios rápidos y duraderos en las sinapsis de personas con rasgos geniales, como Daniel Tammet.

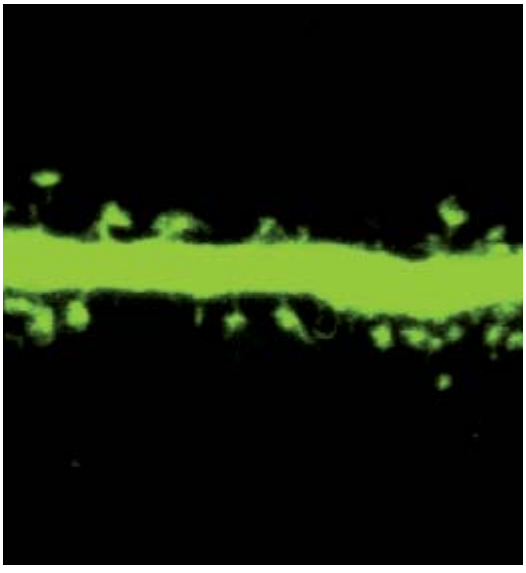
Regulación en las conexiones

En un primer momento, las capacidades memorísticas de Tammet parecen fantásticas, empero las personas como él pagan un elevado precio por ellas: la mayoría de los *savants* sufren autismo o presentan algún otro tipo de limitación cognitiva [*véase* «Rasgos geniales», por D. A. Treffert y G. L. Wallace; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, agosto de 2002]. Cuando Tammet conversa, muestra grandes dificultades para concentrarse en su interlocutor. Las sinapsis desinhibidas conllevan alteraciones funcionales en determinadas conexiones cerebrales.

Durante largo tiempo, el control a nivel molecular de la plasticidad sináptica supuso un misterio para la ciencia. En la actualidad, la atención neurocientífica se centra en unas diminutas moléculas: los microARN. Fue en 1993 cuando Victor Ambros, de la Universidad Harvard, y sus colaboradores descubrieron tales moléculas en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Los microARN se encuentran íntimamente relacionados con el clásico ARN mensajero, que funciona como copia móvil del ADN, el cual extrae la información genética del núcleo celular y la transporta al citoplasma, donde actúa como molde para la producción de proteínas. Mientras que en el ARN mensajero se encuentran varios miles de nucleótidos ensamblados, un microARN apenas se conforma de entre 18 y 25 nucleótidos.



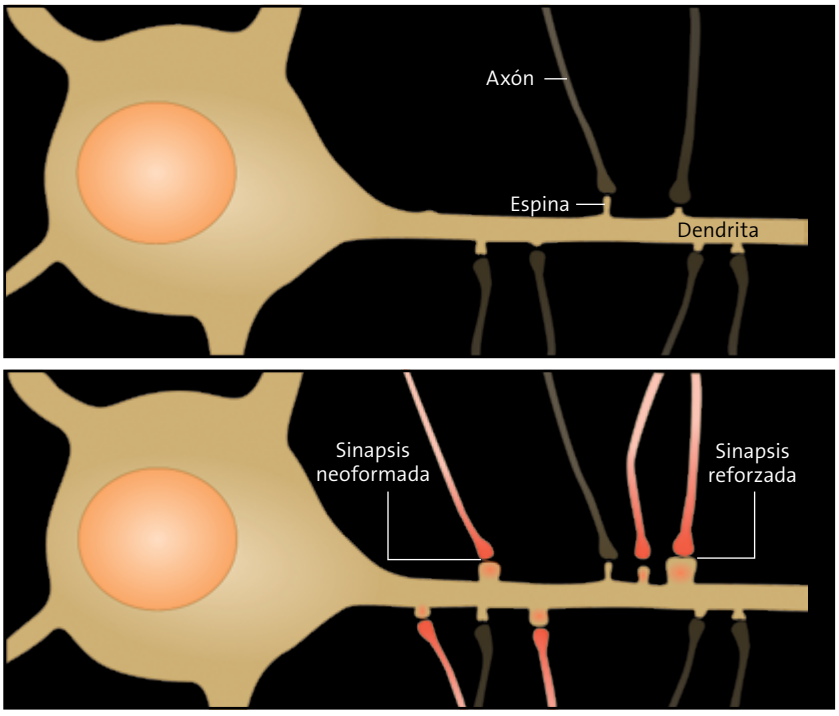




CRECIMIENTO CONTROLADO

La imagen por microscopía de fluorescencia exhibe los apéndices espinosos en las dendritas de una neurona en el hipocampo de una rata (*flechas en la imagen superior*). Si se bloquean determinados microARN, las espinas aumentan de tamaño y, con ello, los contactos sinápticos (*izquierda*). Si, por el contrario, esas minúsculas partículas hereditarias se desarrollan con total libertad, se detiene el crecimiento de las espinas dendríticas (*derecha*).

CORTESÍA DE GABRIELE SIEGEL



CORTESÍA DE GERHARD SCHRATT

TOMA DE CONTACTO
Las dendritas de una neurona captan señales de los axones de las neuronas vecinas. Para ello, requieren espacios de contacto (sinapsis) en unos puntos engrosados, las espinas dendríticas. La transmisión frecuente de estímulos entre dos neuronas (*abajo*) refuerza los contactos sinápticos ya existentes y origina nuevos contactos.

Si dichas moléculas son importantes para el nematodo, también resultan destacables en los organismos superiores: dirigen el desarrollo y la función de diversos órganos, entre ellos el corazón y el hígado. Por otra parte, parece que desempeñan una función en el desarrollo del cáncer.

Al contrario de lo que ocurre con sus hermanas mayores, las moléculas de microARN no participan en la síntesis de proteínas; más bien controlan su producción. Se sabe que actúan, sobre todo, como frenos moleculares. Se fijan a las largas moléculas de ARN mensajero, de modo que paralizan la síntesis proteica. Ambas sustancias se reconocen según el clásico principio de la llave y el cerrojo.

Gran parte de las moléculas de microARN se hallan en el cerebro. Incluso numerosas de ellas tan solo se encuentran en el encéfalo, es decir, no se presentan en ningún otro tejido del organismo. Todo parece indicar que desempeñan una importante función. De hecho, su abundancia apunta a que regulan numerosos procesos neuronales. Ello suscitó en nuestro equipo las siguientes preguntas: ¿Se encargan los microARN de la producción de proteínas en las sinapsis? De ser así, ¿qué proteínas en concreto y cuáles son las consecuencias de esa regulación para los procesos de aprendizaje y memorización?

Hasta el momento conocemos más de cien microARN en el cerebro (ciertas estimaciones apuntan a algunos centenares más). Sea un centenar más o uno menos, la tarea de detectar en las sinapsis estas moléculas reguladoras se asemeja de todas formas a la búsqueda de una aguja en un pajar. En un inicio, nos centramos en los ácidos nucleicos que abundan más en las sinapsis, con lo que redujimos los candidatos a un total de 15. Con el fin de estudiar qué influencia ejercían esas moléculas en la sinapsis, trabajamos con células nerviosas de embriones de ratas. Las neuronas desarrollan conexiones sinápticas con sus vecinas incluso in vitro, de forma que permiten investigar el efecto de diversas sustancias sobre la sinaptogénesis.

Paralización del esqueleto celular

Bloqueamos nuestros 15 microARN sinápticos mediante moléculas que los neutralizan. Estas se unen a las diminutas partículas reguladoras y las eliminan antes de que puedan frenar la actividad del ARN mensajero. De ese modo, comprobamos que destacan en especial dos microARN: miR-134 y miR-138 actúan como freno molecular, es decir, impiden la nueva formación de componentes importantes del contacto sináptico.

Al parecer, ese proceso afecta sobre todo al esqueleto celular, un denso armazón formado por diversas proteínas protectoras gracias a las cuales las neuronas y sus estructuras sinápticas mantienen su forma y estabilidad. Sin embargo, sospechamos que se trata de la punta del iceberg: una red de microARN más compleja debe controlar la mayoría de los varios centenares de proteínas presentes en las sinapsis.

¿Cómo se levanta el freno molecular cuando llega el momento de que las sinapsis crezcan? Los primeros indicios apuntan a que existe una estimulación sináptica que hace que el efecto de freno de los microARN se transforme en estimulador (algo así como si el pedal de freno de un vehículo se transformara en el de gas). En todo caso, todavía desconocemos cómo acontece tal fenómeno a nivel molecular. Es posible que el acceso de los microARN al ARN mensajero se vea dificultado de una manera que por ahora no sabemos. También pudiera ser que una de las numerosas proteínas que se unen de forma directa a los microARN altere su función.

Sin embargo, trasladar lo que ocurre en las células del caldo de cultivo a lo que sucede en un cerebro vivo e intacto supone un gran salto. ¿Podemos adaptar los hallazgos moleculares descubiertos en neuronas individuales in vitro a los procesos de aprendizaje y memorización en el organismo vivo?

En 2006, Sam Kunes, de la Universidad Harvard, y su equipo hallaron en la mosca *Drosophila melanogaster* la función que ejercen los microARN en la plasticidad sináptica. En 2009, el grupo de Kandel llegó a los mismos resultados en su trabajo con el caracol marino *Aplysia*. Y un año después, en 2010, el equipo de la neuróloga Li-Huei Tsai, del Instituto de Tecnología de Massachusetts en Cambridge, comprobó que un exceso de MiR-134 repercutía en la memoria a largo plazo de ratones. En definitiva, los diversos hallazgos señalan en una misma dirección: los microARN influyen en la memoria. (Ahora investigamos en ratones transgénicos desprovistos de algunos microARN qué función desempeñan dichas moléculas en el aprendizaje y la memoria de vertebrados superiores.)

Ratones esquizofrénicos

Aparte de ampliar el conocimiento sobre el aprendizaje y la memoria en los cerebros sanos, la regulación de la función sináptica mediante los microARN contribuye a entender algunas psicopatologías. Desde hace tiempo se conoce que la estructura de las sinapsis en el cerebro de las personas con autismo se halla alterada en comparación con la de sujetos sin el trastorno. En 2008, Kenneth Kosik, de la Universidad de California en Santa Bárbara, demostró que, en dichos pacientes, la concentración de algunos microARN difería respecto a la de los probandos de control. Al parecer, un patrón anormal de microARN se acompaña de una alteración en el sistema nervioso, aunque se desconoce la relación causal entre una y otra anomalía.

La investigación en torno a la esquizofrenia, no obstante, ha permitido dar un paso más en esa dirección. En 2008, Josef Gogos y sus colaboradores, de la Universidad Columbia de Nueva York, mostraron en ratones transgénicos con una mutación en un gen considerado factor de riesgo para la esquizofrenia en los humanos que el cerebro de esos múridos presentaba una alteración en el patrón de microARN respecto a los ratones de control. A consecuencia de la manipulación genética, también les faltaba una enzima necesaria para la producción de microARN, lo cual pudo originar la alteración funcional de las sinapsis, así como la conducta esquizofrénica.

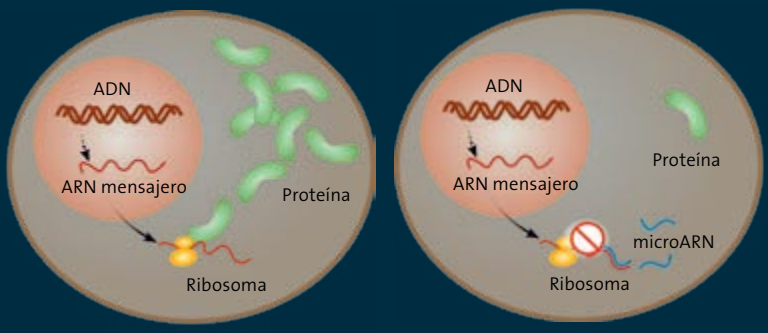
Aunque se acumulan los indicios de que los microARN desempeñan una función importante en la plasticidad sináptica, todavía nos encontramos al principio de la indagación. Una serie de cuestiones aguardan respuesta: ¿Cuál es la disposición completa de los microARN y de los ARN mensajeros en las sinapsis? ¿Cómo se dirige la actividad reguladora genética de los microARN? ¿Qué función cumplen en los procesos de aprendizaje y memorización de los animales superiores? ¿Y en las personas? ¿Podrían contribuir estas diminutas partículas genéticas al tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas?

Por el momento se han podido tratar ya con éxito infecciones víricas y tumores mediante moléculas modificadas de ARN que se unen con especial fuerza a determinados microARN, con lo que bloquean específicamente su función. Si encontramos en un futuro el procedimiento para llevar estas moléculas a determinadas sinapsis del cerebro, se abrirían nuevas posibilidades para el tratamiento de patologías neuropsiquiátricas.

Cómo regulan los microARN la síntesis de proteínas

El camino desde la información genética a la proteína consta de varias etapas. En primer lugar, las proteínas del núcleo celular hacen una copia en negativo de la cadena del ADN (el ARN mensajero). Esta molécula de una sola cadena abandona el núcleo en dirección al citoplasma. Allí se encuentran los ribosomas (una especie de pequeñas máquinas traductoras de la célula), los cuales sintetizan pieza a pieza las proteínas de acuerdo con el patrón genético (*arriba*).

Del mismo modo que los ARN mensajeros fabrican una copia negativa del ADN, los microARN actúan como negativo de un fragmento del ARN mensajero. Estos pequeños ácidos nucleicos reconocen la fracción que les corresponde en la molécula del mensajero y se unen a ella según el principio de la llave y el cerrojo (*abajo*). La consecuencia es que los ribosomas ya no pueden captar la información del ARN mensajero, con lo que la producción de las correspondientes proteínas en la célula se ve ralentizada.



CORTESÍA DE GERHARD SCHRATT

Gabriele Siegel *es bióloga y doctoranda en el Centro Interdisciplinar de Ciencias Neurológicas de la Universidad Ruprecht Karl de Heidelberg.* ***Gerhard Schratt*** *es bioquímico y dirige el Instituto de Bioquímica de la Universidad Philipps de Marburg.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 56

Para saber más

A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. G. M. Schratt et al. en *Nature*, vol. 439, n.º 7074, págs. 283-289, 2006.

MicroRNAs at the synapse. G. M. Schratt en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, n.º 12, págs. 842-849, 2009.

MicroRNAs in neurons: Manifold regulatory roles at the synapse. G. Siegel, R. Saba y G. Schratt en *Current Opinion in Genetics & Developement*, vol. 4, págs. 491-497, 2011.

Dopamine-regulated microRNA MIR181a controls GLUA2 surface expresssion in hippocampal neurons. G. Schratt et al. en *Molecular and Cellular Biology*, vol. 32, n.º 3, págs. 619-632, 2012.

La materia de los recuerdos: circuitos neuronales y cascadas moleculares

¿Por qué algunas memorias resisten inamovibles el paso de los años mientras otras son frágiles y desaparecen en minutos? La respuesta se halla, en gran parte, en los mecanismos que subyacen a su formación

ÁNGEL BARCO

«Puedo recordar todo lo que ocurrió aquel día como si fuera ayer.» «Aunque ya hace diez años, aún puedo saborear aquella comida.» «Jamás olvidaré dónde me encontraba en aquel momento.» A la mayoría de nosotros nos cuesta recordar qué cenamos hace unos días, pero quizá rememoramos con detalle el menú de una fecha señalada —una boda, un cumpleaños, una cita— ocurrida años atrás o la decoración del comedor donde tuvo lugar. ¿Por qué algunas memorias quedan grabadas en piedra y resisten inamovibles el paso de los años, mientras otras son frágiles y desaparecen en minutos?

Según un estudio, ya clásico, publicado en 1977 por Roger Brown y James Kulik, de la Universidad Harvard, 79 de 80 estadounidenses entrevistados recordaban vívidamente las circunstancias en las que se encontraban cuando escucharon que John F. Kennedy había sido asesinado 14 años antes. Muchos estudios posteriores han replicado tales resultados en otros eventos de singular importancia y explorado las características, la persistencia o la precisión de las memorias formadas en esas circunstancias, en inglés frecuentemente denominadas memorias fogonazo (*flashbulb*).

Lo cierto es que los sucesos asociados a momentos de alta carga emocional tienden a ser recordados de forma espontánea con particular intensidad. En otros casos, la formación de recuerdos persistentes no es inconsciente y requiere esfuerzo por nuestra parte. Su persistencia solo se consigue mediante repetición. ¿Cuántas veces tuvimos que repasar la tabla periódica de los elementos o la lista de capitales europeas? En las siguientes páginas discutiremos acerca de la naturaleza de las memorias, su sustrato anatómico y los mecanismos que subyacen a su formación, e intentaremos contestar por qué algunas memorias nos acompañan toda la vida, a veces a nuestro pesar, mientras otras desaparecen sin dejar huella.

En busca del engrama

¿Dónde se guardan los recuerdos? Podríamos definir la memoria, de manera general, como la capacidad del sistema nervioso de retener información acerca de las experiencias pasadas, de forma que puedan resultar condicionadas las conductas futuras. Sin embargo, el concepto de memoria es complejo y engloba capacidades muy diversas. Así, podemos distinguir memorias explícitas o declarativas, tales como nuestros recuerdos de gentes, lugares y cosas, y memorias implícitas o de procedimiento, que incluyen distintas formas de aprendizaje inconsciente, motor o perceptivo.

Hoy sabemos que esos diversos tipos de memoria requieren la participación de diferentes circuitos neuronales y se localizan en distintas re-

EN SÍNTESIS

Tras el mecanismo de la memoria

1 Los sucesos asociados a momentos de alta carga emocional se recuerdan de manera espontánea con particular intensidad; en cambio, memorizar otros datos requiere esfuerzo por nuestra parte.

2 A lo largo de los años, estudios en pacientes con lesión cerebral y en animales han permitido conocer las formas de aprendizaje y memoria en humanos.

3 Los mecanismos de plasticidad sináptica representan el sustrato celular para la formación de los distintos tipos de memoria.

FOTOLIA / ANGARATO

FOTOLIA / SHANE KYLE

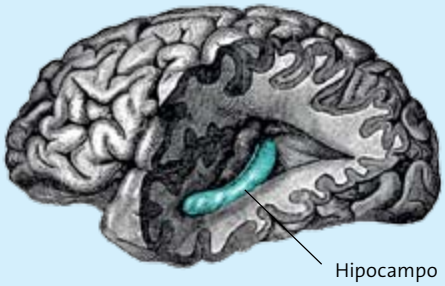
RECUERDOS QUE PERDURAN

Algunas remembranzas resultan mucho más vívidas que otras. Con el nombre de memorias fogonazo (*flashbulb*), nos referimos a memorias especialmente vigorosas que se generaron en respuesta a una experiencia única con una alta carga emocional. Ejemplos clásicos son el asesinato de John F. Kennedy, que marcó a la generación de los años sesenta, o, en fecha más reciente, los atentados del 11 de septiembre de 2001. Todos tenemos memorias personales muy intensas relacionadas con acontecimientos importantes en nuestra vida, como un accidente o una boda. En otros casos, la persistencia de la memoria requiere atención y esfuerzo por nuestra parte, como el aprendizaje de distintas materias durante la formación académica.

FOTOLIA / PIOTR SIKORA (*fotos de fondo*)

H.M., la historia de un hombre sin historia

H.M., uno de los pacientes de la doctora Brenda Milner, es hoy en día el caso clínico más estudiado de la historia de las neurociencias. A la edad de 27 años H.M. fue sometido a una operación quirúrgica experimental y arriesgada con el objetivo de curarle de los ataques epilépticos cada vez más frecuentes e intensos que sufría, desde su niñez, a causa de un accidente de bicicleta. Dicha operación consistió en la extirpación quirúrgica de la región del cerebro en la que los médicos consideraban que se encontraba el foco de su epilepsia, una parte del lóbulo temporal que incluía el hipocampo. Los resultados de la intervención fueron sorprendentes: tras la operación, el cerebro de H.M. había perdido la capacidad de formar nuevas memorias. En palabras del cirujano responsable: «Intentamos acabar con su epilepsia, pero acabamos con su memoria». La operación tuvo lugar en 1957; en los decenios siguientes H.M. gozó de buena salud y fue objeto de numerosos estudios neurológicos y psicológicos. La investigación realizada reveló que H.M. era incapaz de formar nuevos recuerdos de la gente que había conocido tras la operación, incluso de las enfermeras que veía a diario, y así continuó hasta su muerte en diciembre del 2008, a la edad de 82 años. Lo más interesante del caso es que, a diferencia de lo observado en los episodios de amnesia clásica, la mayoría de los recuerdos de H.M. previos a la operación seguían intactos. Además, aunque su cerebro era incapaz de adquirir nuevas memorias de tipo declarativo, no estaba cerrado a otras formas de aprendizaje, tales como la adquisición de nuevas habilidades motoras. De esta manera se demostró que los distintos tipos de memoria se alojaban en sustratos anatómicos diferentes.



giones del cerebro. Llegar a tal conclusión, sin embargo, no ha sido fácil. A principios del siglo XX, el psicólogo conductista Kart Lashley (1890-1958) emprendió un estudio, largo y sistemático, en el cerebro de ratas en busca del sustrato anatómico del recuerdo relacionado con la solución a un laberinto. Sus esfuerzos no le permitieron llegar a una respuesta clara: «La memoria, una vez formada, no reside en ninguna área concreta del cerebro, sino que su magnitud se halla, en cierto modo, condicionada con la cantidad de tejido intacto», concluyó.

Numerosos estudios posteriores llevados a cabo en pacientes con lesiones cerebrales muy dispares han permitido identificar el sustrato anatómico de distintas formas de aprendizaje y memoria en humanos, acabando con la idea de un sustrato totalmente deslocalizado, acuñada durante la primera mitad del siglo XX. Los trabajos en estos pacientes junto con un sinfín de experimentos sobre animales de laboratorio, mediante técnicas quirúrgicas y farmacológicas más refinadas que las empleadas por Lashley, nos permiten hoy saber que, aunque existe cierto grado de redundancia, el cerebro constituye un conglomerado de circuitos especializados en llevar a cabo distintas funciones.

Particularmente relevantes han sido los estudios de la neuropsicóloga Brenda Milner en sujetos con lesiones en el lóbulo temporal, el más famoso de los cuales es el paciente conocido como H.M. (*véase el recuadro* «H.M., la historia de un hombre sin historia»). Le condujeron a la identificación del lóbulo temporal en general, y el hipocampo en particular, como componente imprescindible para la adquisición de nuevos recuerdos acerca de personas, eventos o cosas, es decir, como un posible sustrato de memorias de tipo explícito o declarativo, lo mismo en humanos que en otros mamíferos.

Sin embargo, una vez la memoria ha sido adquirida y consolidada, el hipocampo deja de ser necesario. Por mecanismos todavía no aclarados se produce una transferencia de la información desde el hipocampo hacia centros corticales. Por ello, las lesiones hipocampales no repercuten en los recuerdos consolidados previos al daño.

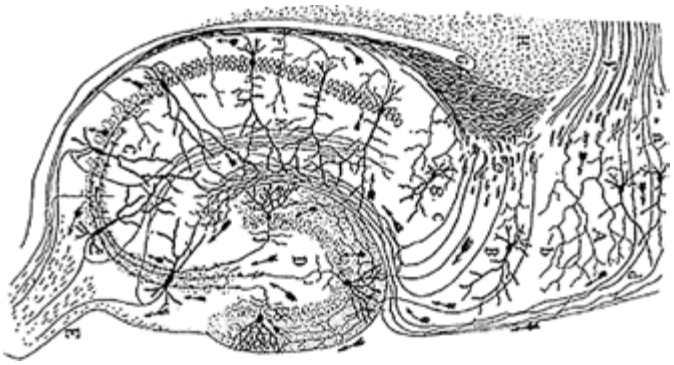
Las investigaciones de pacientes con lesiones y animales han permitido también identificar los circuitos neuronales que subyacen a otros tipos de memorias. La amígdala, el estriado o distintas regiones de la corteza cerebral desempeñan una función clave en las memorias de tipo emocional, motora o procedimental.

La materia de los recuerdos

Los estudios sobre personas con daños cerebrales y su reproducción en modelos animales nos han permitido saber dónde buscar las memorias. Pero ¿qué debemos buscar? ¿De qué están hechos los recuerdos?

Aunque la identificación de la naturaleza física de los recuerdos ha constituido un tema recurrente de debate para pensadores y filósofos durante siglos, hubo que esperar a finales del siglo XIX para que se avanzara una hipótesis con visos de validez científica acerca de la misma. Dicha hipótesis surgió de la intuición del neuroanatomista aragonés Santiago Ramón y Cajal

© HEREDEROS DE D. SANTIAGO RAMON Y CAJAL



REPRESENTACIÓN PIONERA
En el dibujo de Santiago Ramón y Cajal (*imagen*) del hipocampo pueden apreciarse con gran detalle los diferentes tipos de neuronas que forman la estructura y las conexiones que establecen entre ellas. Resulta sorprendente que, a partir del estudio morfológico de sus preparaciones, Ramón y Cajal describiese el flujo de información en el hipocampo (*flechas*) cuando todavía no se conocía cuál era el mecanismo de transmisión de la información en el sistema nervioso.

(1852-1934) padre de la neurociencia moderna y premio Nobel en Medicina y Fisiología en 1906.

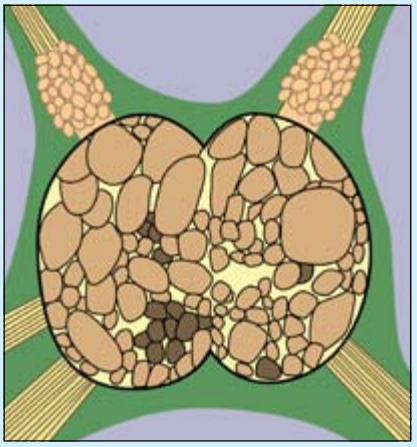
Ramón y Cajal enunció en 1894, durante una conferencia ante la Sociedad Real de Londres (se trataba de la *Croonian Lecture,* un prestigioso galardón en su tiempo), la que ahora es conocida como la hipótesis de Ramón y Cajal sobre la plasticidad sináptica. «El ejercicio mental facilita un mayor desarrollo de las estructuras nerviosas en las partes del cerebro en uso. Así, las conexiones preexistentes entre grupos de células podrían ser reforzadas por la multiplicación de terminales nerviosas», afirmó.

Transcurrido más de un siglo, este enunciado se ajusta todavía a la visión actual del problema. La mayoría de los neurocientíficos piensa que los mecanismos de plasticidad sináptica, es decir, la capacidad para modular o cambiar la fuerza de las conexiones entre neuronas, las sinapsis, y, en consecuencia, las propiedades y funciones de circuitos neuronales en respuesta a estímulos externos y a la experiencia previa, representan el sustrato celular para la formación de los distintos tipos de memoria: desde las formas más simples de aprendizaje no asociativo, como la sensibilización, que podemos encontrar en casi todos los animales con un sistema nervioso, hasta las elaboradas formas de memoria declarativa observables en humanos. Resulta admirable que Ramón y Cajal pudiera inferir esa idea a partir de lo observado en las imágenes estáticas de sus preparaciones de microscopía.

La hipótesis cajaliana sobre la plasticidad sináptica encontró una definición más formal

Memorias de caracol. Cuando el tamaño importa

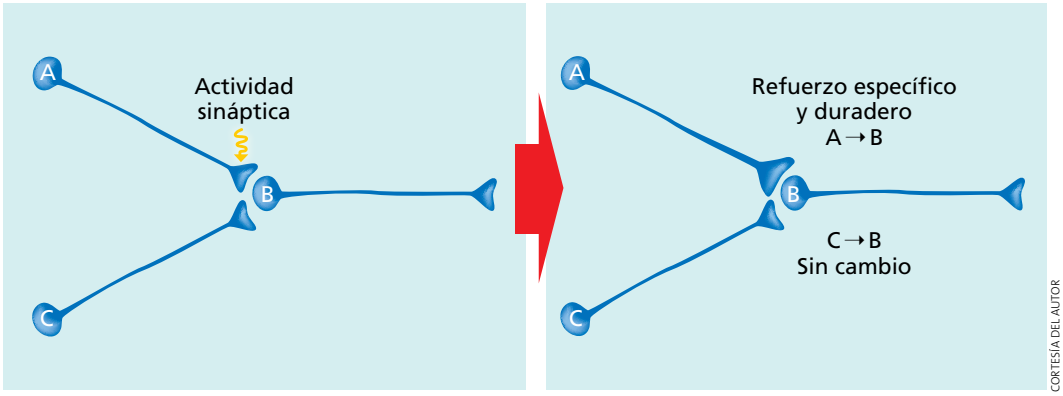
El caracol marino *Aplysia californica* (*imagen*) se ha ganado un puesto destacado en la historia de las neurociencias. Su sistema nervioso, formado por unas 20.000 neuronas organizadas en una docena de ganglios, es muy simple si lo comparamos con los más de 10 mil millones de neuronas que constituyen nuestro cerebro. Pese a semejante simplicidad, el caracol exhibe una variedad de comportamientos innatos y adquiridos que van desde el aprendizaje no asociativo al condicionado. Por ello, Eric R. Kandel, de la Universidad de Columbia, ha dedicado buena parte de su carrera científica a investigar las bases celulares y moleculares de estas formas básicas de aprendizaje. La accesibilidad de su sistema nervioso y el gran tamaño de sus neuronas (*debajo*) , las mayores observadas en el reino animal, han permitido identificar con gran detalle los circuitos neuronales que regulan comportamientos concretos y estudiar cómo el aprendizaje y la formación de memorias afecta y da lugar a cambios físicos en conexiones específicas dentro de estos circuitos. Mucho de lo que conocemos hoy en día acerca de las bases celulares y moleculares de la memoria se lo debemos a este animal. Pese a la diferencia en número de neuronas y complejidad, parece que los mecanismos moleculares básicos que subyacen al aprendizaje y la memoria en este molusco están altamente conservados en los mamíferos.



CORTESÍA DEL AUTOR. ADAPTADO DE «EL CEREBRO PLÁSTICO». CAPÍTULO DE LA UNIDAD DIDÁCTICA «VIAJE AL UNIVERSO NEURONAL». FECYT, 2007 (*abajo*)

LA SINAPSIS HEBBIANA

El postulado que Donald Hebb incluyó en 1949 en su libro *La organización de la conducta* y que aún se considera vigente reza: «Cuando el axón de la célula A excita la célula B, y repetida o persistentemente interviene en su activación, algún tipo de crecimiento o cambio metabólico tiene lugar en una o ambas células, de suerte que la eficacia de A, como una de las células estimuladoras de B, aumenta».



CORTESÍA DEL AUTOR

cincuenta años después en palabras de Donald Hebb (1904-1985), reconocido psicólogo canadiense, cuyo postulado se considera hoy en día la explicación más razonable de lo que ocurre en nuestro cerebro cuando aprendemos (*véase la figura de arriba*).

No obstante, la primera demostración experimental de que las conexiones entre las neuronas son plásticas y pueden cambiar de intensidad tuvo que esperar más de veinte años. En 1973, los investigadores Terje Lømo y Tim Bliss, de la Universidad de Oslo, demostraron la existencia de este tipo de cambios en el hipocampo de conejos. Observaron que, tras estimular mediante electricidad de alta frecuencia los axones que forman la ruta perforante (conecta la corteza entorrinal con el giro dentado del hipocampo), se registraba una potenciación en la respuesta de las neuronas granulares del giro dentado que llegaba a durar varias horas. A ese fenómeno lo denominaron potenciación a largo plazo (PLP).

El grupo de Eric Kandel, de la Universidad de Columbia en Nueva York, llegaba, por entonces, a resultados similares. En su caso, estimularon las neuronas del caracol marino *Aplysia* (*véase el recuadro «*Memorias de caracol»). Kandel denominó a este fenómeno facilitación a largo plazo (FLP), en vez de potenciación a largo plazo. Aunque ambas expresiones persisten en la actualidad, la semejanza entre los dos procesos (PLP y FLP) apo-

Memorias de insecto. El poder de la genética

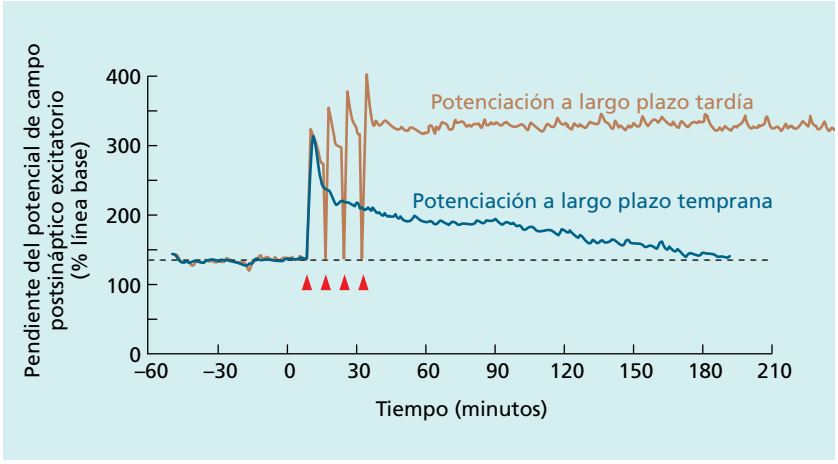
Hace unos cuarenta años, Seymour Benzer (1921-2007) jugaba en su laboratorio del Instituto de Tecnología de California con unos tubos de vidrio, cuando ideó un sencillo método para identificar moscas mutantes que no mostraran la innata atracción hacia una fuente luminosa. Con este experimento inició una nueva disciplina científica, la genética del comportamiento, que tras décadas de progresos, sigue produciendo sorprendentes resultados. Muchas horas de observación del comportamiento de las moscas *Drosophila melanogaster* (*imagen*) permitieron a Benzer y a sus discípulos diseñar pruebas de conducta algo más refinadas y evaluar su comportamiento sexual, sus ritmos circadianos e incluso estudiar el aprendizaje asociativo y la memoria (la asociación de un olor con un choque eléctrico). A través de tales experimentos se identificaron los primeros mutantes con un defecto específico en la formación de memorias a largo plazo, ya que las capacidades sensoriales e incluso la memoria a corto plazo permanecían intactas. Los mutantes recibieron los nombres de *dunce* (tonto), *rutabaga* (debido a lo errático de su vuelo) o *amnesiac* (que no necesita traducción). Durante años no se supo qué genes estaban afectados en esos mutantes. Cuando los avances en genética molecular posibilitaron, por fin, su identificación, se descubrió que correspondían a componentes de la cascada de señalización por AMP cíclico. Se había ya observado que esa cascada de señalización intracelular regulaba la plasticidad sináptica y aprendizaje en el caracol marino *Aplysia* y desempeñaba una función clave en los mismos procesos en el cerebro de mamíferos. Nuestras memorias pueden parecer más complejas que las de una mosca, pero están hechas del mismo material.

ya la universalidad del principio de plasticidad hebbiana (así llamada por Donald Hebb).

Nuevos experimentos y el esfuerzo de muchos investigadores han permitido demostrar que existen distintos tipos de PLP y que, con la utilización de diferentes patrones de estimulación (entre ellos, mediante la estimulación a baja frecuencia) es posible conseguir el efecto opuesto: una disminución en la respuesta de la neurona postsináptica. Este fenómeno se conoce como depresión a largo plazo (DLP).

Dichos cambios en la fuerza de las conexiones sinápticas ha sido objeto de intensa investigación en el hipocampo, dada la importancia de esta región del cerebro en la adquisición de nuevas memorias de tipo declarativo. No conviene olvidar, sin embargo, que los procesos de plasticidad sináptica tienen lugar de forma general en todos nuestros circuitos cerebrales. De hecho, los procesos de plasticidad sináptica en la amígdala controlan nuestras respuestas y memorias emocionales; y procesos plásticos en el estriado regulan procesos adictivos y ciertas formas de aprendizaje procedimental.

Las conexiones en la corteza cerebral parecen ser especialmente plásticas. Por ejemplo, el entrenamiento en una nueva habilidad motora insta



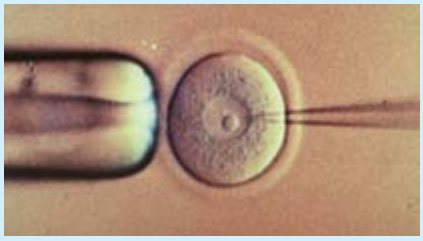
CORTESÍA DEL AUTOR

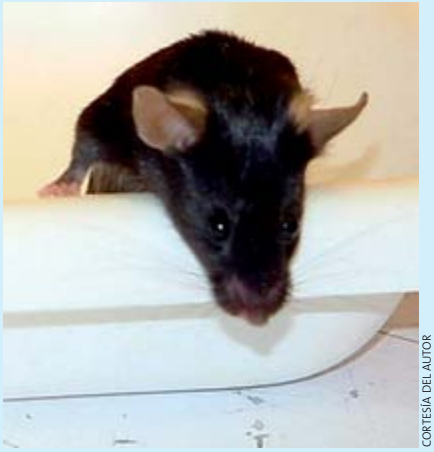
POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO DE DOS TIPOS

Los experimentos de Tim Bliss y Terje Lømo, de la Universidad de Oslo, demostraron que en el cerebro ocurrían cambios prolongados en la intensidad de conexiones sinápticas específicas en respuesta a la actividad en esas sinapsis. Denominaron al fenómeno en cuestión, que podían medir mediante registros electrofisiológicos, potenciación a largo plazo (PLP), ya que persistía durante varias horas. Estudios posteriores han permitido distinguir al menos dos formas de PLP: una temprana, que dura unos minutos o pocas horas, y una tardía, que puede durar varios días o incluso, si el ensayo se lleva a cabo con animales vivos, varias semanas.

Memorias de roedor. De la psicobiología a la genética molecular

La rata ha sido el animal modelo favorito de los neurocientíficos estudiosos de la conducta animal durante décadas. Inteligentes y curiosas, muestran una buena capacidad de aprendizaje. Sin embargo, en los últimos años, el más limitado y pequeño ratón (*derecha*) le está robando el protagonismo. El desarrollo de las técnicas de manipulación genética en ratón (*izquierda*) en los ochenta ha permitido evaluar las consecuencias de inactivar o aumentar los niveles de proteínas concretas en aprendizaje y memoria. Merced al desarrollo de nuevas metodologías que nos facultan para dirigir la expresión de la mutación en tejidos concretos, e incluso regular de forma exógena su activación o inactivación a lo largo del tiempo, podemos abordar cuestiones clave en el




CORTESÍA DEL AUTOR

campo que resultaban difícilmente accesibles mediante técnicas farmacológicas. Con la creación de ratones transgénicos se han logrado avances decisivos en la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la formación de los recuerdos, además del estudio de diversas patologías del sistema nervioso en las que la capacidad de formar memorias aparece mermada (el alzhéimer, la discapacidad mental y el corea de Huntington, entre otros). Estos modelos animales de enfermedad están permitiendo avanzar en la comprensión de la etiología molecular de neuropatologías, así como el ensayo de nuevas terapias y fármacos.

un aumento de las áreas de la corteza motora que regula los movimientos aprendidos; la estimulación repetida de unos receptores sensoriales da lugar a una expansión progresiva del área de la corteza sensorial que responde a la estimulación de esos receptores. Este tipo de fenómenos plásticos se han observado en todos los modelos animales en los que se han estudiado las diversas regiones del sistema nervioso implicadas en aprendizaje y memoria.

A lo largo de los últimos veinte años se ha avanzado mucho en el conocimiento de las bases moleculares y celulares que subyacen a los procesos de aprendizaje y formación de recuerdos. En ese progreso, tres factores han desempeñado, y siguen cumpliendo, una función determinante. En primer lugar, la convergencia, a finales del siglo XX, de diferentes disciplinas: genética, biología molecular y celular, electrofisiología, psicología y etología. Consideradas largo tiempo disciplinas independientes, sus límites quedan difuminados en las neurociencias modernas.

En segundo lugar, el desarrollo de modelos animales y la aplicación de técnicas de manipulación genética a la investigación de los mecanismos moleculares del aprendizaje y la memoria, que han permitido la identificación de numerosas moléculas implicadas en el proceso. Estos mecanismos se retuvieron, al parecer, en el curso evolutivo del sistema nervioso, ya que las mismas vías de señalización celular que controlan la formación de recuerdos en humanos participan en el aprendizaje y la memoria de moluscos e insectos.

El tercer factor lo constituyeron aquellos avances técnicos de años más recientes que posibilitaron refinar la sensibilidad y resolución en las técnicas no invasivas para representar en imágenes la actividad cerebral de individuos vivos mientras realizan tareas de aprendizaje o memoria.

Las bases moleculares de la memoria

Volvamos al enunciado de la hipótesis sobre la plasticidad sináptica de Ramón y Cajal. Los cambios estructurales en las conexiones entre neuronas, tales como la multiplicación de terminales nerviosas, guardan —según ahora sabemos— una estrecha relación con procesos de aprendizaje en sistemas nerviosos simples, como el del caracol marino *Aplysia*; sin embargo, en el caso del sistema nervioso central de mamíferos, los cambios se antojan más sutiles.

En el cerebro adulto de los mamíferos, el aprendizaje y la memoria parecen asociados a cambios de tipo funcional en las sinapsis más que a transformaciones estructurales. Los cambios en el circuito pueden deberse a una modificación en la eficacia de las conexiones preexistentes, no a la formación de conexiones nuevas.

Según la duración del recuerdo, se distingue entre memorias a corto plazo (persisten segundos o minutos) y memorias a largo plazo (pueden persistir por años o incluso una vida entera). Desde el punto de vista molecular, existe una diferencia

CÓMO PREGUNTARLE A UN RATÓN SI RECUERDA

El esfuerzo de numerosos neurocientíficos ha permitido poner a punto una amplia batería de pruebas cognitivas para evaluar la memoria y capacidad de aprendizaje de los roedores. En el experimento del laberinto acuático de Morris (*centro*), el animal debe formar un mapa espacial de la habitación para localizar una plataforma de escape, oculta en el agua opaca de una piscina. La prueba de reconocimiento de objetos (*izquierda*) está basada en la curiosidad natural de los ratones y su tendencia a explorar objetos nuevos. En las pruebas de evitación pasiva o activa (*derecha*) se forma una asociación entre un estímulo nocivo (un sonido intenso o una suave descarga eléctrica) y el ambiente en el cual el animal recibe el estímulo, de forma que en el futuro preferirá evitar ese entorno o se sentirá inquieto en el mismo.

CORTESÍA DEL AUTOR

clave, descubierta hace ya más de cuarenta años, entre ambas: la memoria a largo plazo, ya sea explícita o implícita, requiere la síntesis de nuevas proteínas, proceso del que es independiente la memoria a corto plazo. Por ello, las drogas que bloquean la síntesis de nuevas proteínas cuando son administradas justo después de entrenar el animal en una prueba de memoria causan amnesia, ya que bloquean la consolidación del recuerdo formado.

Según ese modelo, si los recuerdos están codificados en forma de cambios en la intensidad o fuerza de las conexiones entre neuronas, las modificaciones operadas dependerán a su vez de cambios en la expresión génica en el núcleo de las neuronas implicadas. De esta manera, la potenciación a largo plazo, de forma similar a la memoria homónima, es bloqueada por inhibidores de la transcripción o de la síntesis de proteínas.

Por tanto, mientras que los procesos de memoria a corto plazo (el esfuerzo de retener un número de teléfono hasta que encontramos un bolígrafo, por ejemplo) se restringen al escenario celular de las sinapsis, los recuerdos más duraderos implican la activación del núcleo celular, la expresión de genes y la fabricación de proteínas que estabilizan la potenciación de las conexiones sinápticas o dan lugar a la formación de nuevas sinapsis, de modo que aumentan la fuerza de la conexión entre neuronas concretas. De esta forma, que una memoria perdure o no podría depender de que la actividad iniciada en las sinapsis llegue o no al núcleo de las neuronas.

Rutas de señalización intracelular implicadas en la formación de recuerdos

En numerosas investigaciones de los últimos años se ha puesto de manifiesto la enorme complejidad de los mecanismos moleculares que subyacen a los procesos de plasticidad sináptica y de memoria. Aunque se han mencionado cientos de moléculas que pudieran intervenir, existen algunas rutas de señalización intracelular que parecen tener una participación privilegiada.

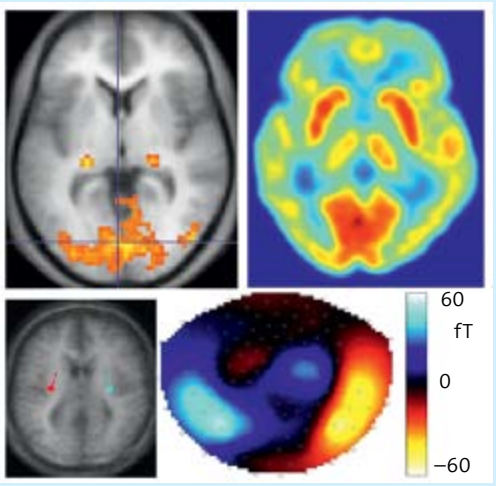
Una de las rutas de señalización más relevantes en los procesos de plasticidad sináptica relacionados con la memoria se inicia con la activación de un tipo especial de receptor de glutamato, el neurotransmisor excitador más importante en el sistema nervioso central de mamíferos: los receptores de NMDA (NMDA-R). Estos receptores poseen una particularidad que los diferencia de otros receptores de glutamato. Mientras que los receptores AMPA abren su canal en respuesta a este neurotransmisor, en el caso de NMDA-R, el canal se encuentra normalmente cerrado a causa de la presencia de iones de magnesio (Mg^{2+}), los cuales bloquean el canal; incluso en la presencia de glutamato.

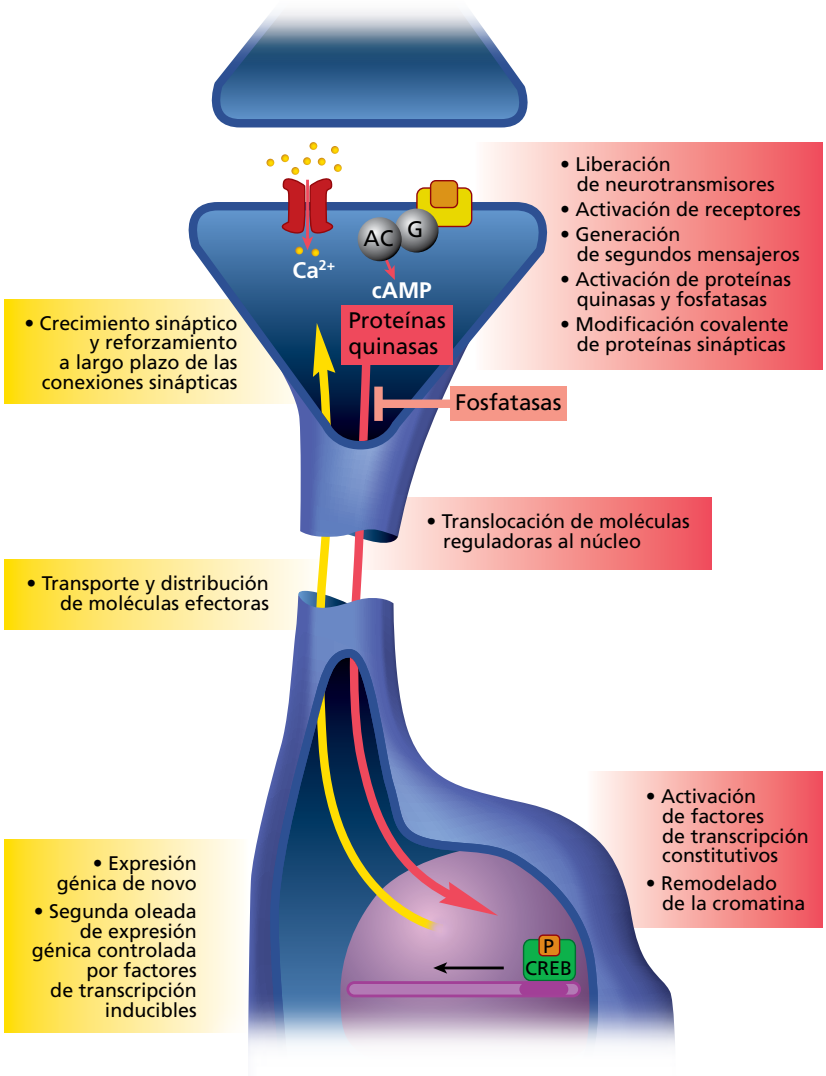
Ahora bien, cuando la neurona se encuentra despolarizada y simultáneamente los receptores son activados por glutamato, los iones de Mg^{2+} son expulsados del poro y dejan paso libre para una mayor entrada de calcio (Ca^{2+}), lo que permite disparar una serie de reacciones en el interior de la célula. Por tanto, para que tenga lugar la entrada de Ca^{2+} a través de estos receptores debe producirse la coincidencia de dos eventos: la activación de la neurona presináptica, para que libere el glutamato que activan los receptores, y la activación de la neurona postsináptica, para que la despolarización libere el Mg^{2+} del canal y este pueda conducir Ca^{2+} (*figura de la página 27*).

Ese mecanismo molecular de coincidencia es responsable de iniciar los cambios plásticos en la in-

Iluminar nuestros recuerdos

Los avances obtenidos en los últimos años en técnicas de imagen cerebral no invasiva han permitido explorar la función cerebral en sujetos enfermos con epilepsia o lesiones de distinta índole, pero también en individuos sanos. Gracias a esas posibilidades técnicas, comenzó a abordarse una serie de cuestiones clave concernientes a la localización anatómica de distintos tipos de aprendizaje o memoria. De esta manera, mientras los modelos animales comentados en los recuadros precedentes permiten contestar a la pregunta sobre cómo se guardan los recuerdos, los estudios sobre humanos basados en las técnicas de resonancia magnética funcional (*arriba, izquierda*), de tomografía por emisión de positrones (*arriba, derecha*) o de magnetoencefalografía (*abajo*), entre otras, nos dejan literalmente observar dónde se guardan o reactivan las memorias.





CORTESÍA DEL AUTOR. MODIFICADO DE *EMBO REPORTS*, VOL. 7, N.º 8, PÁGS. 768-773, SEPTIEMBRE DE 2006

DIÁLOGO ENTRE LAS SINAPSIS Y EL NÚCLEO

Nuestro cerebro es plástico y nuestro comportamiento se encuentra condicionado por las experiencias pasadas. ¿Cuál es el papel de los genes en la memoria? ¿Dependen los recuerdos solo de cambios en los circuitos neuronales o también en la expresión génica? Tanto el genoma como el ambiente (las experiencias) son necesarios para la formación de los recuerdos. Durante el desarrollo del sistema nervioso, hay complejos programas génicos que permiten el establecimiento de sinapsis en intrincados circuitos neuronales. Posteriormente, la actividad neuronal en respuesta a señales externas se encarga de refinar tales circuitos, potenciando o eliminando conexiones. Este diálogo entre genes y sinapsis continúa en el cerebro adulto: la actividad en la sinapsis da lugar a cambios en la expresión génica en el núcleo celular. A su vez, esos cambios repercutirán en el comportamiento de las sinapsis ante estímulos futuros.

tensidad de las conexiones sinápticas en muchos circuitos cerebrales; entre ellos, el hipocampo. El bloqueo o la inactivación de los canales descritos causa la inhibición de los procesos de potenciación a largo plazo en circuitos importantes para el aprendizaje y bloquea la capacidad de formar diversos tipos de memoria en animales de experimentación.

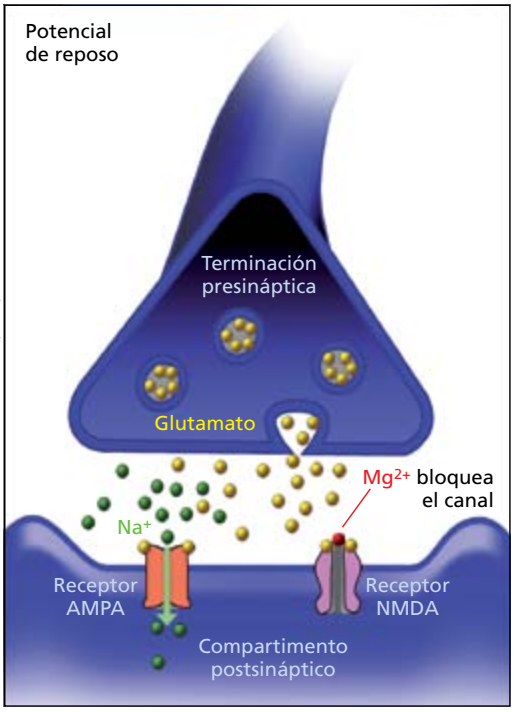
La entrada de Ca^{2+} a través de los receptores NMDA activa cascadas de proteínas con actividad quinasa que fosforilan distintos sustratos sinápticos y pueden dar lugar a un reforzamiento prolongado, aunque transitorio, de las conexiones sinápticas. Entre los sustratos de estas quinasas nos encontramos canales iónicos, proteínas implicadas en el tráfico e inserción de canales o receptores de neurotransmisores, factores que regulan la síntesis local de proteínas o su degradación, etcétera.

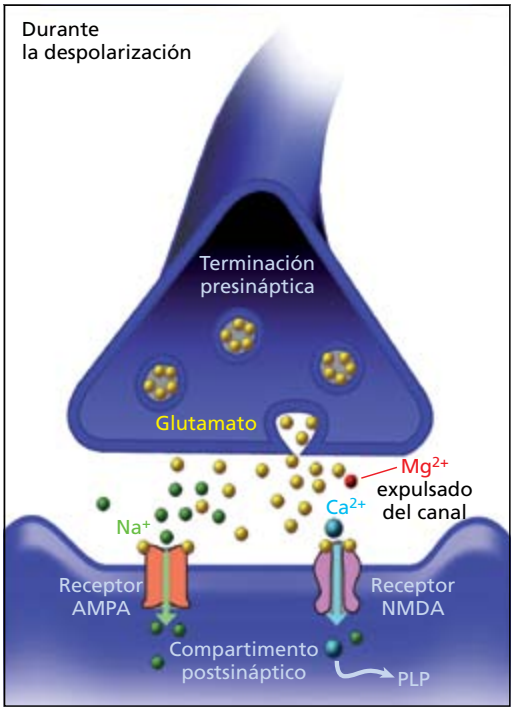
Sobre todo relevantes parecen ser las cascadas de fosforilación iniciadas por la proteína quinasa A (PKA), regulada por aumentos en los niveles de cAMP, las quinasas reguladas por calmodulina y calcio (CaMK) y la compleja ruta de activación de la quinasa activada por mitógenos (MAPK).

Cuando la activación de esas cascadas de señalización sobrepasa determinado umbral, ya sea de una forma gradual a causa de la repetición del estímulo o desde un comienzo debido a la intensidad del estímulo, ocurre entonces que la señal puede sobrepasar los límites de la sinapsis y llegar al núcleo; una vez en este, mediante la fosforilación de factores de transcripción, da lugar a la activación de la expresión génica.

Estudios sobre diversos organismos indican que la ruta de activación de CREB (la proteína de unión al elemento de respuesta a AMP cíclico) forma parte esencial del interruptor molecular que convierte las memorias a corto plazo en memorias a largo plazo. La actividad de CREB depende directamente de su estado de fosforilación, que se encuentra, a su vez, controlado por las acciones opuestas de diversas proteínas con actividad fosfatasa y quinasa, cuya función se halla regulada por los niveles intracelulares de Ca^{2+} y cAMP. Esta convergencia de señales sitúa a esta ruta de activación de la expresión génica en una posición ideal para integrar diferentes estímulos y regular la respuesta celular (*véase figura de la izquierda*).

Como consecuencia de la activación del programa génico regulado por CREB y otros factores de transcripción de la misma familia, se producen las moléculas efectoras encargadas de mediar el cambio en la eficacia de las conexiones sinápticas. Entre ellas nos encontramos las neurotrofinas, que promueven el crecimiento sináptico y modulan la cantidad de neurotransmisor liberado por la neurona presináptica, proteasas, que facilitan los cambios estructurales, receptores de neurotrans-





CORTESÍA DEL AUTOR. ADAPTADO DE «EL CEREBRO PLÁSTICO», CAPÍTULO DE LA UNIDAD DIDÁCTICA «VIAJE AL UNIVERSO NEURONAL», FECYT, 2007

EL RECEPTOR DE NMDA

La unión de glutamato a los receptores de AMPA provoca la apertura de sus canales iónicos. Sin embargo, en el caso del receptor de NMDA, los iones de magnesio (Mg^{2+}) bloquean el canal e impiden el paso de iones de sodio (Na) y de calcio (Ca^{2+}) a través del canal cuando la neurona postsináptica se halla en reposo. Cuando la neurona postsináptica se encuentra despolarizada, en respuesta a un estímulo coincidente en el tiempo, el Mg^{2+} es expulsado del canal, lo que facilita la entrada de Na y Ca^{2+} en la sinapsis. El proceso desencadena una cascada de acontecimientos celulares cuyo resultado final es el refuerzo de la conexión con la neurona presináptica.

misores y factores de transcripción, que generan una segunda oleada de expresión génica de novo.

Esas moléculas efectoras, con la excepción de los factores de transcripción, serán transportadas e incorporadas de forma selectiva en las sinapsis estimuladas para estabilizar los cambios sinápticos, permitiendo el crecimiento de nuevas sinapsis o reforzando las ya existentes y, con ello, dando lugar a la formación de nuevos recuerdos.

La repetición del estímulo favorece que la señal llegue al núcleo. Además, la acción de sustancias neuromoduladoras, tales como la dopamina o la epinefrina, liberadas en el cerebro en respuesta a distintas condiciones (estrés o diferentes estados emocionales), pueden reducir el umbral a superar para que la señal alcance el núcleo a fin de favorecer el establecimiento de memorias fuertes; incluso en respuesta a una experiencia singular. Este mecanismo, que bien podría explicar la formación de las memorias fogonazo, se ve apoyado por el efecto facilitador de estas sustancias sobre el fenómeno de potenciación a largo plazo observado en estudios electrofisiológicos.

En nuestro breve repaso de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la formación de recuerdos nos hemos ceñido a solo algunas de las moléculas y rutas implicadas. Los estudios más recientes, con aplicación de técnicas de proteómica y genómica, demuestran que las moléculas mencionadas representan únicamente la punta del iceberg, una muestra de la compleja red de interacciones intermoleculares que regulan la actividad de la sinapsis y, con ello, la función neuronal y la actividad de los circuitos que sirven de sustrato a la memoria.

Los avances en biomedicina y el tratamiento de enfermedades van indisolublemente ligados a avances en ciencia básica. Este principio general resulta sobre todo evidente en el campo de las neurociencias. En los últimos decenios se ha producido un aumento enorme de nuestro conocimiento acerca de la etiología de patologías neurológicas, en buena medida impulsado por el aumento paralelo de nuestro entendimiento de los procesos moleculares y celulares que subyacen a la función cerebral.

Únicamente entendiendo cómo y dónde se forman los recuerdos y elucidando los entresijos moleculares de la plasticidad neuronal será posible solucionar los problemas causados por el mal funcionamiento o deterioro del sistema, tales como los que se observan en la enfermedad de Alzheimer, la adicción a drogas, o la senilidad.

Ángel Barco *es investigador del Instituto de Neurociencias de Alicante (UMH-CSIC).*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 40

Para saber más

Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. S. J. Martin, P. D. Grimwood y R. G. Morris en *Annual Review of Neuroscience*, vol. 23, págs. 649-711, 2000.

Memory: From mind to molecules. L. R. Squire y E. R. Kandel. Owl Books, 2000.

The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. E. R. Kandel en *Science*, vol. 294, págs. 1030-1038, 2001.

Tiempo, amor, memoria: En busca de los orígenes del comportamiento. J. Weiner. Galaxia Gutenberg, 2005.

En busca de la memoria: El nacimiento de una nueva ciencia de la mente. E. R. Kandel. Katz Editores, 2007.

Sinapsis para recordar

La memoria se compone de un complejo sistema de procesamiento, en el que participan múltiples «piezas» cerebrales que desarrollan funciones estrechamente vinculadas entre sí

JUAN CARLOS LÓPEZ

La investigación de la memoria no ha trazado un curso lineal. En un inicio, el interés por la comprensión de los procesos mnésicos se centró en el trabajo en sujetos sanos. Los fenómenos que alteraban la memoria quedaban reservados para los profesionales clínicos. A mediados del siglo XX, esa tradición cambió debido, en gran parte, al interés de la neuropsicología y la psicología experimental. El estudio de la amnesia sirvió de punto de arranque para investigar cómo se codifica, almacena y recupera la información en el cerebro.

Los trabajos iniciales de la neurocientífica Brenda Milner con el paciente H. M. tuvieron una vasta repercusión en la consideración de los procesos mnésicos. Mediante la observación de claras disociaciones, Milner inauguró el trabajo empírico sobre los diversos sistemas cerebrales de memoria.

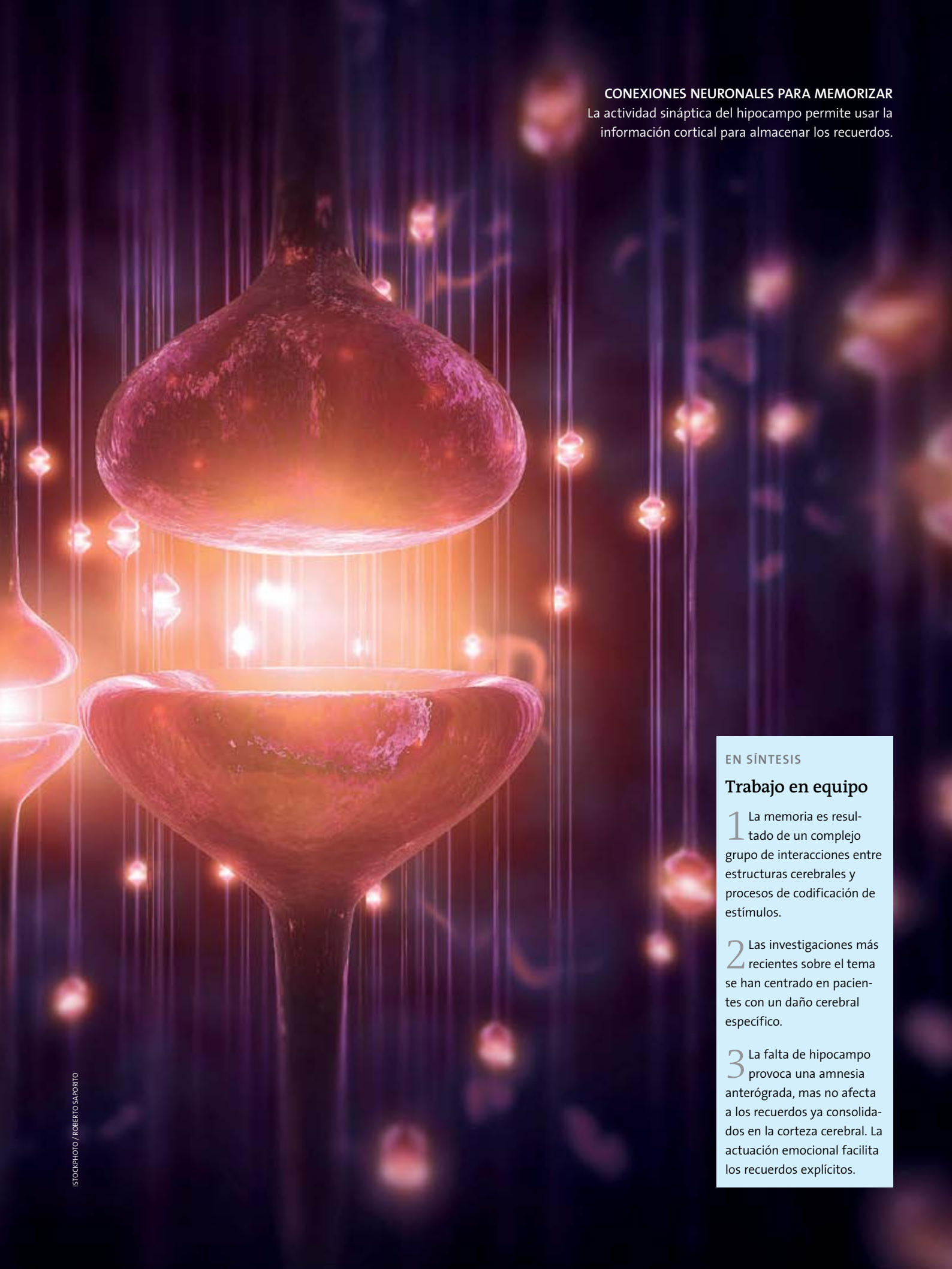
La observación del paciente H. M., quien aprendía con celeridad habilidades motoras, sin observarse aparente fijación de los procesos de memoria explícita, marcó el inicio de un período de trabajo experimental que estableció una base orgánica para cada sistema [*véase* «La materia de los recuerdos: circuitos neuronales y cascadas moleculares», p*or Ángel Barco, en este mismo número*].

Posteriores investigaciones sobre disociaciones ayudaron a definir cada uno de los sistemas de memoria. Desde entonces han sido incalculables los intentos destinados a clasificarla a partir de la información que procesa y a su sustrato anatómico. Se han descrito estructuras cerebrales específicas y características de cada uno de esos sistemas. El área medial de lóbulo temporal (incluido el hipocampo y las estructuras asociadas) se ha vinculado a un tipo especial de memoria, que en opinión de Larry Squire, de la Universidad de California en San Diego, se corresponde con la memoria declarativa (un tipo de memoria a largo plazo; los recuerdos que pueden evocarse de forma consciente). Fuera de dicha estructura cortical se localiza la memoria no declarativa (o de procedimiento, que permite realizar las acciones de forma automática), cuyos subsistemas cuentan con un amplio grupo de áreas cerebrales.

¿Cómo almacenamos la información declarativa?

Una de las estructuras del encéfalo esencial en la formación de la memoria declarativa es el hipocampo. Dicha región funciona gracias a la plasticidad que presenta la neocorteza para almacenar los recuerdos. La transformación de un contenido almacenado en un contenido de memoria con recuerdo se desarrolla en parte gracias a la actividad del hipocampo. Dicha estructura facilita la organización y representación de la información que se encuentra distribuida a lo largo de la corteza cerebral.

El problema se nos plantea cuando intentamos definir la forma en que la neocorteza y la arquicorteza interactúan para que se almacene y consolide un recuerdo en nuestra memoria. Los modelos computacionales han aportado información muy valiosa basándose en los mecanismos de funcionamiento cerebral de ambas estructuras. Tales



CONEXIONES NEURONALES PARA MEMORIZAR
La actividad sináptica del hipocampo permite usar la información cortical para almacenar los recuerdos.

ISTOCKPHOTO / ROBERTO SAPORITO

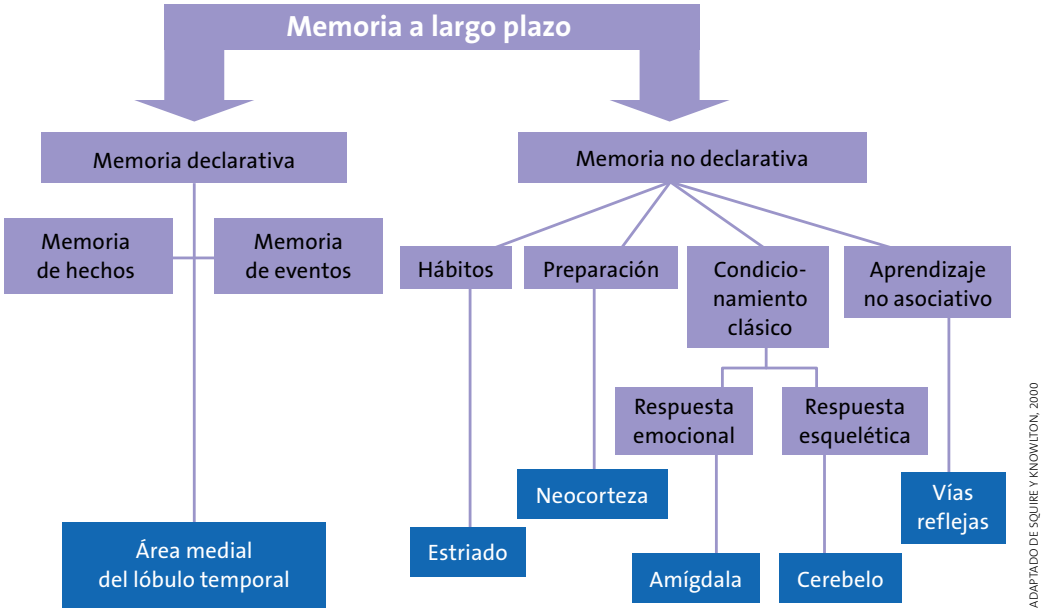
EN SÍNTESIS

Trabajo en equipo

1 La memoria es resultado de un complejo grupo de interacciones entre estructuras cerebrales y procesos de codificación de estímulos.

2 Las investigaciones más recientes sobre el tema se han centrado en pacientes con un daño cerebral específico.

3 La falta de hipocampo provoca una amnesia anterógrada, mas no afecta a los recuerdos ya consolidados en la corteza cerebral. La actuación emocional facilita los recuerdos explícitos.



TAXONOMÍA DE LA MEMORIA
Clasificación de los sistemas y subsistemas de memoria (*lila*) junto a las estructuras cerebrales implicadas en su función (*azul*).

modelos nos permiten analizar, bajo simulaciones controladas, los posibles procesos que permiten la fijación de los recuerdos. Uno de los más interesantes es el desarrollado por Squire y Pablo Álvarez, también de la Universidad de California en San Diego, en 1994. Su propuesta simula un modelo en red basado en las diferencias funcionales de la neocorteza y el hipocampo. En síntesis, el modelo representa cómo el hipocampo media la formación de recuerdos rápidos, mientras que la neocorteza presenta una capacidad de reorganización de recuerdos lenta. La corteza cerebral ostentaría una extraordinaria capacidad para almacenar información, hecho que contrasta con la que posee el hipocampo, considerablemente más reducida. Sin embargo, los registros corticales presentan una habilidad inferior para generar cambios en las representaciones, dado que sus procesos sinápticos no se adaptan a la manera de trabajar del hipocampo. Este último muestra una alta capacidad para alterar su actividad sináptica, lo que le facilita actualizar la información a demanda del entorno. Fenómenos como la potenciación a largo plazo distinguirían la actividad sináptica de dicha estructura, permitiéndole utilizar información cortical para combinar y almacenar de forma estable los recuerdos más recientes.

Desde el punto de vista funcional, creemos que el hipocampo permite comparar y relacionar elementos de memoria con otros ya existentes (memoria declarativa). Por tanto, y aunque la corteza y la región parahipocampal nos permitan memorizar representaciones discretas de estímulos, resulta necesario el hipocampo para facilitar la organización de los recuerdos; más aún cuando se trata de tareas relacionales complejas.

¿Qué ocurre cuando el hipocampo ya no se encuentra presente, como sucede en sujetos con amnesia por ausencia del lóbulo temporal medial? El modelo explica con bastante precisión el proceso que sufre un paciente amnésico. Cuando dicha zona cortical falta, el ritmo de cambio que se genera en los patrones sinápticos del hipocampo, el cual permite almacenar información en la corteza, se bloquea. Ello provoca que las únicas variaciones sinápticas se desarrollen en la corteza cerebral, donde su capacidad para generar cambios en las representaciones de estímulos nuevos se encuentra muy limitada. No obstante, tal y como detallan las personas con amnesia, su memoria retrógrada aparece casi inalterada. Es decir, aquellos recuerdos consolidados en la corteza por la acción del hipocampo no se ven afectados de forma sustancial. Solo los procesos que necesitan la acción de dicha región se ven alterados. Así, los pacientes con amnesia anterógrada manifiestan déficit a la hora de guardar los nuevos acontecimientos en su memoria a largo plazo.

¿Podemos predecir el recuerdo y el olvido?

Ante el conocimiento a grandes rasgos del circuito que la información recorre hasta que se almacena, cabría preguntarse en qué medida podemos predecir la probabilidad de recuerdo de una experiencia. Desde hace tiempo, los psicólogos expe-

Sistemas independientes

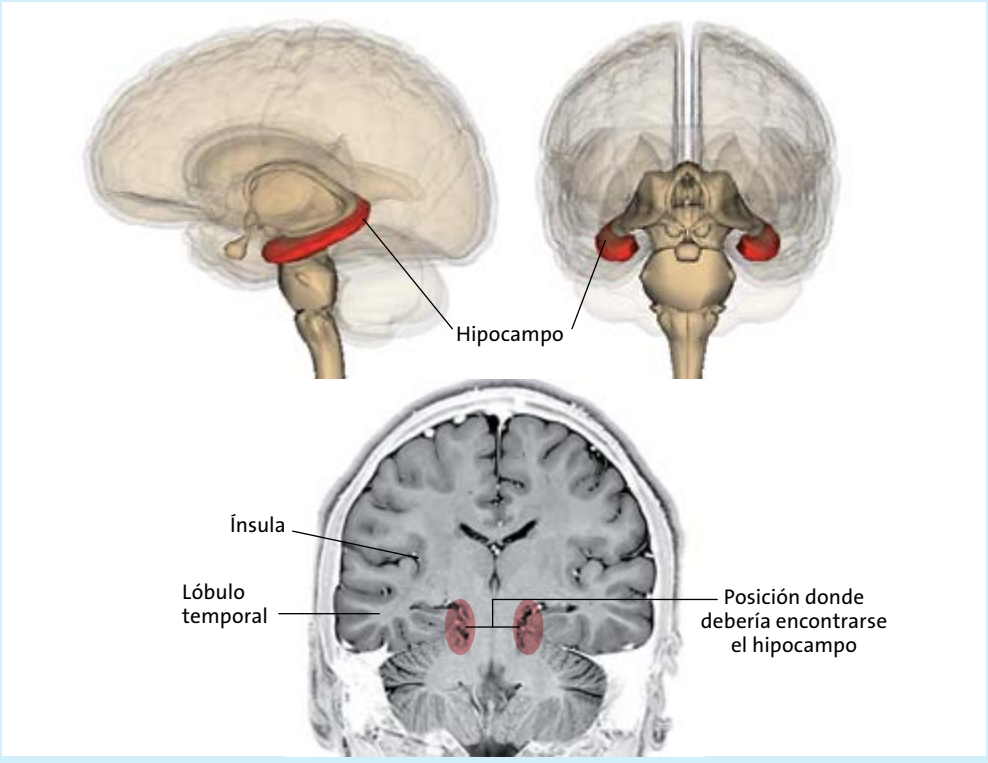
Los estudios sobre el síndrome amnésico demuestran que la memoria podría no ser una función unitaria. El análisis experimental con pacientes que presentan disociaciones de memoria constata que la capacidad memorística podría organizarse en diversos sistemas independientes; diferentes no solo en lo que a función cognitiva se refiere, sino también en los sustratos cerebrales que lo soportan, ya que las lesiones en el encéfalo pueden alterar a uno o varios de esos sistemas, y dejar otros indemnes.

rimentales se interesan en revelar cuáles son los elementos de la información que permiten que sea recordada. Parece claro que un análisis más detallado del contenido de un estímulo genera una probabilidad de recuerdo mayor.

Basándose en la interesante propuesta que Fergus Craik y Robert Lockhart, ambos de la Universidad de Ontario, realizaron en 1972 sobre los niveles de procesamiento de la información, Anthony D. Wagner, de la Universidad Stanford, y sus colaboradores investigaron en 1998 la misma cuestión mediante un refinado estudio experimental. Desde el enfoque de los niveles de procesamiento, la huella de memoria que deja un

Daño cerebral revelador

El estudio del sistema nervioso y sus funciones cognitivas ha sido una constante desde la antigüedad. Las investigaciones más recientes sobre las bases cerebrales de la memoria en humanos se han centrado, sobre todo, en pacientes que han sufrido un daño cerebral específico. Una de las tentativas explicativas originales sobre los procesos amnésicos fue la aportada por la neurocientífica Brenda Milner tras varios años de trabajo con el paciente H. M. El sujeto ha protagonizado innumerables estudios sobre la memoria desde que en 1953 fuera intervenido con motivo de una epilepsia intratable. La extirpación de gran parte del lóbulo temporal (*izquierda*) provocó la pérdida de la memoria declarativa. Las investigaciones experimentales nos han permitido averiguar que el área medial del lóbulo temporal constituye una estructura esencial para el desarrollo de dicho sistema de memoria, en el sentido de que puede distribuir a lo largo y ancho de la corteza cerebral toda la información, dividida en atributos discretos, de uno o varios objetos. De ese modo, se la considera la estructura responsable de converger los atributos de cada objeto para permitir, de forma consciente, la percepción del objeto como unidad. Este dato es revelador en el paciente V. J., quien sufrió convulsiones y graves problemas respiratorios horas después de su nacimiento. Aunque en un principio el diagnóstico neurológico fue normal, una resonancia magnética a los ocho años reveló una esclerosis bilateral del hipocampo debido al proceso patológico sufrido tras el nacimiento. La ausencia de hipocampo, como se aprecia en la figura (*derecha*), no le permite una memoria declarativa normal. Sin embargo, en su memoria semántica no se aprecia déficit alguno.



LIFE SCIENCE DATABASES / WIKIMEDIA COMMONS / CC-BY-SA 2.1-JP (*izquierda y centro*); DIBUJO ADAPTADO DE BINDSCHAEDLER ET AL., 2011, *CORTEX*, N.º 47 (*derecha*)

EN BREVE

Síndrome amnésico

Se caracteriza por una pérdida o ausencia de memoria que suele ser consecuencia de una alteración traumática, tóxica, genética o patológica del sistema nervioso central. Entre las áreas que más se han asociado a dicho síndrome se hallan la región medial del lóbulo temporal, el cerebro basal anterior, el área retroesplenial y, por último, el diencéfalo. El trastorno se caracteriza por una grave y persistente pérdida de memoria anterógrada y retrógrada de duración variable, en ausencia de alteraciones perceptivas, lingüísticas o intelectuales.

Disociaciones de memoria

Han servido a la psicología experimental como estrategia de estudio de los sistemas cerebrales de memoria. La disociación hace referencia a la variación observada en la ejecución de un sujeto en una o varias tareas experimentales tras una codificación diferente de la información. Un ejemplo claro de disociación podemos observarlo en el trabajo de Elisabeth K. Warrington, del Colegio Universitario de Londres, y Lawrence Weiskrantz, profesor emérito del Colegio Magdalene de la Universidad de Oxford, de 1970. El diferente tratamiento experimental al que fueron sometidos los probandos mediante una prueba de memoria directa y otra indirecta provocó una ejecución distinta según el test de recuperación de la información. Aquellos sujetos amnésicos a los que se les pidió que recordaran de forma voluntaria el material al que habían sido expuestos obtuvieron una puntuación menor que los no amnésicos. Curiosamente, cuando se midió la memoria mediante una prueba indirecta (*priming* perceptivo), los registros igualaron a los grupos.

EN BREVE

Potenciación a largo plazo

Es el fenómeno fisiológico que describe una facilitación en la transmisión sináptica entre neuronas. Tras la estimulación artificial de alta frecuencia es posible registrar aumentos en la actividad celular de la neurona postsináptica. Su hallazgo en el hipocampo, además de en otras estructuras, y su relación con los receptores N-metil-D-aspartato ha generado un modelo biológico relacionado con los procesos de memoria a largo plazo.

Amnesia anterógrada

Hace referencia al proceso por el cual un individuo es incapaz de adquirir nuevos conocimientos declarativos ocurridos tras el inicio de deterioro del cerebro o un traumatismo cerebral. Por el contrario, la amnesia retrógrada se refiere al fenómeno de pérdida de recuerdos de acontecimientos previos al proceso de deterioro o traumatismo.

estímulo va a depender del nivel de análisis al que se someta. A mayor nivel, mayor persistencia en la memoria del estímulo y, por ende, más facilidad de recuperación del mismo. De ese modo, el olvido es función directa del tipo de procesamiento al que se somete el estímulo, distinguiéndose un nivel continuo de procesamiento que viaja desde el más profundo (procesamiento semántico, es decir, conocimientos) hasta los más superficiales, como pueden ser las características físicas o externas. Aunque dicho enfoque encontró un gran número de problemas al carecer de una medida operativa que evaluara con precisión la profundidad de procesamiento, su uso experimental bajo condiciones de registro cerebral nos facilita la comprensión de cómo nuestro encéfalo almacena y recuerda la información.

Según los resultados, la habilidad para recordar un elemento después del ensayo guardaba relación con una mayor activación de dos estructuras: el área inferior del lóbulo frontal izquierdo y la región interna de la corteza temporal (en concreto, la circunvolución parahipocampal). Cabe destacar que el giro parahipocámpico es la principal vía de entrada desde la neocorteza al hipocampo, hecho que favorece la importante función de esta última estructura en la formación y consolidación de los procesos de memoria. Ambas estructuras discriminan qué recuerdos permanecerán en el cerebro gran parte de nuestra vida, o cuáles seguirán la senda del olvido. La corteza frontal izquierda resulta esencial en ese proceso por su mediación en la memoria operativa (la que nos permite guardar información de forma temporal).

Sin embargo, la información almacenada no se halla exenta del proceso de olvido. A nivel estructural, se cree que la escasez de uso de los datos guardados puede provocar un debilitamiento en las conexiones sinápticas que favorecen el recuerdo. Esa reducción o desgaste en la fuerza sináptica es la que se asocia con el deterioro continuo de información. Su pérdida no es lineal.

Desde los estudios del filósofo y psicólogo Herman Ebbinghaus (1850-1909) sabemos que la mayor parte de la información se desvanece en los primeros instantes debido a una reducida fijación de gran parte de ella en los sistemas de memoria a largo plazo. Una vez superada esa fase, el olvido sigue actuando de forma silenciosa hasta hacernos perder, entre otras causas por falta de uso, gran parte de los atributos de un acontecimiento almacenado en nuestra memoria. Poco a poco, el episodio se desvanece debido a que el tiempo, la interferencia retroactiva y el desuso, lo han debilitado. Por tanto, toda la estimulación que percibimos se traduce en una relación de actividad sináptica en nuestro cerebro, el cual se fortalece con el ejercicio y la puesta en escena de la información que aprendemos, pero que se debilita si no la activamos.

Memoria sin recuerdo

Los procesos que hemos descrito representan un tipo de memoria con recuerdo. Sin embargo, existen módulos de memoria que pueden operar sin él. Tales sistemas se encuentran distribuidos por el encéfalo y pueden potenciar los procesos mnésicos cuando se combinan. Ello es de singular relevancia al tratar el aprendizaje emocional, muy relacionado con el complejo amigdalino. Esta estructura consta de gran variedad de núcleos que interactúan para generar respuestas relacionadas con el condicionamiento del miedo. Diversas investigaciones en modelos animales así lo muestran, siendo el núcleo central y el basolateral los que han acaparado mayor atención. La estimulación de la amígdala genera efectos moduladores sobre la memoria. Su influencia sobre las hormonas del estrés la convierte en una estructura crucial en el control de los niveles emocionales que elicitan los estímulos del entorno. De este modo, dicha estructura influye sobre los mecanismos de almacenamiento de la información declarativa.

Usando nuestros propios recuerdos podemos identificar ese fenómeno. En alguna ocasión, todos hemos experimentado una situación de estrés (la presión que supone asistir a un examen importante para nuestra carrera profesional, por ejemplo). Si la situación presenta una considerable carga emocional, es probable que ayudemos al sistema de memoria declarativa a que potencie el recuerdo del suceso que, aunque no traumático, puede resultar desagradable evocarlo de nuevo. Es preciso recordar que las experiencias que presentan una alta carga emocional se recuerdan mejor que aquellas neutras. Es decir, el aumento de actividad en el complejo amigdalino facilita la evocación de recuerdos del suceso. Ello se manifiesta sobre todo en las personas que han experimentado un condicionamiento intenso del miedo al estar expuestas a situaciones extremas (guerras o catástrofes naturales). Es curioso observar cómo en tales vi-

vencias traumáticas, que con frecuencia afectan a la vida cotidiana de un individuo, el complejo amigdalino se activa de forma intensa ante los estímulos que provocan los síntomas. Además, su actividad se correlaciona con unos recuerdos declarativos vívidos de los acontecimientos que provocaron su aparición.

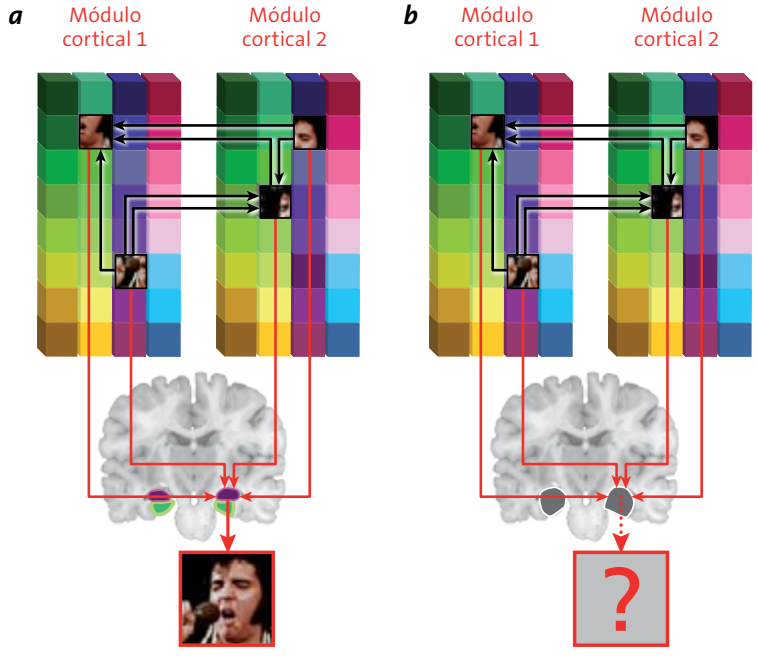
Para entender por qué esta estructura presenta una alta relevancia en los procesos emocionales debemos tener en cuenta su relación con las aferencias del tálamo y de otras áreas corticales de orden superior, así como con los circuitos límbicos y, sobre todo, con la salida hipotalámica que interviene en la respuesta emocional. Tales características le

Consolidación de la memoria

El modelo computacional de Pablo Álvarez y Larry Squire, de la Universidad de California en San Diego, intentó describir en 1994 el proceso de consolidación de la memoria. Para la simulación eligieron áreas corticales diferentes junto con la región parahipocampal e hipocampo del lóbulo temporal medial. Las unidades se hallan interconectadas unas con otras; la fuerza de asociación entre ellas puede variar según unas pautas de aprendizaje previamente definidas. Para las conexiones entre áreas en la corteza cerebral, los cambios en la fuerza sináptica se definieron como lentos y de larga duración. Sin embargo, los cambios en el hipocampo se diseñaron como rápidos y de duración muy corta.

La figura *a* muestra cómo la exposición a estímulos novedosos genera una activación simultánea de varias áreas corticales (representadas las áreas de la corteza como cubos de colores, donde cada cubo almacena un atributo del estímulo). La actividad paralela de las áreas corticales veía reforzadas sus conexiones sinápticas gracias a la relación que estas guardan con el hipocampo (*flechas rojas*). Este último permitía una rápida variación de las fuerzas sinápticas entre áreas, y potenciaba que todas las características del estímulo adoptaran un carácter unitario al ser evocado. Por ejemplo, un estímulo (en nuestro caso una imagen) podría ser distribuida en diferentes áreas corticales atendiendo a las distintas características; el color de la piel, el tamaño de los ojos, la forma de la imagen, etcétera. Necesitamos al hipocampo para que todas estas características se unifiquen y den la sensación de un objeto unitario. De este modo, tras la activación de un solo módulo, y gracias a la actividad de los cambios sinápticos (o procesos plásticos) podemos evocar el estímulo al completo. En nuestro caso, la silueta del rostro podría activar el recuerdo de Elvis, y toda la historia que la imagen lleva asociada a su figura.

Por el contrario, la ausencia de hipocampo en *b* provoca un deficiente fortalecimiento en las conexiones sinápticas, dado que estas dependen de la capacidad de consolidación que presentan las áreas corticales. Como se aprecia en *b*, el modelo se diseñó para representar una escasa capacidad de cambio en las conexiones intrínsecas de la corteza (solo funcionan las conexiones corticales de cambio lento, de color gris en la imagen, no las del hipocampo de cambio rápido). Algo similar ocurre en los pacientes amnésicos. Su memoria declarativa anterógrada queda desintegrada por completo tras la pérdida del hipocampo. Sin embargo, los olvidos observados en su memoria retrógrada son variables: dependen de la consolidación previa de la información facilitada por el hipocampo a la neocorteza. Cuanto más lejano en el tiempo es el suceso, mayor probabilidad de recuerdo, probablemente porque ya no necesite un lóbulo temporal medial intacto para evocarlo, dado que la fuerza sináptica de las conexiones corticales podrían ser elevadas.

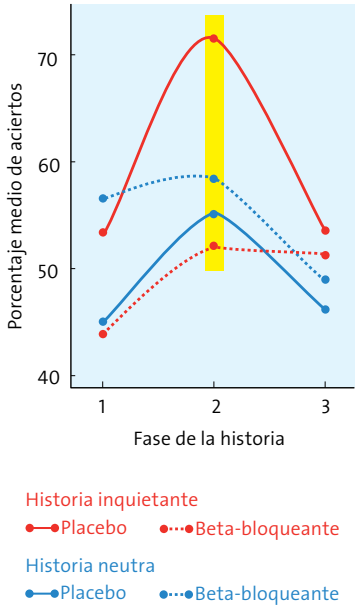


CORTESÍA DE LOS AUTORES

Implícita y explícita

Un sistema cerebral relacionado con la memoria implícita puede interactuar con un mecanismo de memoria explícita, según nos muestra el procedimiento utilizado en los trabajos de Larry Cahill y James L. McGaugh, de la Universidad de California en Irvine. La presentación de diversos textos e imágenes donde se relatan historias traumáticas y, por tanto, con un alto grado emocional para el probando, provoca un recuerdo selectivo.

La investigación consistió en el relato de una historia dividida intencionadamente en tres secuencias. Solo en la parte intermedia de la narración (2) se mostraba a los sujetos contenidos emocionalmente desagradables, mientras que el argumento inicial y final eran neutros. Pasado un tiempo, los sujetos respondieron un cuestionario sobre los hechos descritos. Los resultados fueron sorprendentes. Aquellos probandos a los que se administró un placebo recordaron con mayor detalle aquellas secuencias descritas en el tramo medio (altamente inquietante), mientras que los tramos inicial y final se recordaron de forma más superficial. Sin embargo, aquellos otros a los que se les suministró un antagonista beta-adrenérgico mostraron un recuerdo muy deficiente de la fase intermedia. Es decir, aunque consideraban la historia traumática por la descripción de sus hechos, estos sujetos no mostraron diferencia alguna en el recuerdo de las secuencias de la historia. Tales datos nos hacen suponer que, en humanos, la amígdala desarrolla una función importante en la intensificación de la memoria declarativa.



confieren una posición privilegiada para informar sobre un hecho significativo para el sujeto. Además, el control que ejerce sobre el sistema endocrino puede provocar un desequilibrio homeostático en la persona. Pero ¿podría este desequilibrio facilitar los procesos de memoria declarativa?

El grupo de Larry Cahill y James L. McGaugh, de la Universidad de Irvine, ha ahondado en dicha cuestión. Sus investigaciones con modelos animales sugieren que la activación emocional, mediada por un aumento de la hormona adrenalina a niveles centrales y periféricos, optimiza los procesos de almacenamiento de información. Los estudios con propranolol (fármaco beta-bloqueante) en humanos apuntan en la misma dirección: indican que la activación (arousal) emocional afecta al recuerdo de un suceso. Dicho fármaco, el cual atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, bloquea de modo selectivo los receptores beta-adrenérgicos, de forma que provoca la inactividad de la hormona. Tal inactividad genera un estado que permite a la persona recordar el evento al que ha sido expuesta; en cambio no se beneficia de las ventajas que genera el contenido emocional de un suceso. Ello resulta todavía más manifiesto en los pacientes que sufren la enfermedad de Urbach-Wiethe, trastorno caracterizado por la presencia de un proceso selectivo de calcificación en la amígdala. Los afectados pueden recordar los sucesos ocurridos durante el día; mas, curiosamente, no se benefician de los elementos emocionales que pueden potenciar el recuerdo. Cuando rememoran un suceso emocionalmente intenso, su recuerdo no difiere de otras experiencias que presentaban unos niveles emocionales neutros, lo que se traduce en un proceso de olvido más severo de las remembranzas.

En resumen, la memoria es el resultado de un complejo y amplio grupo de interacciones entre estructuras cerebrales y procesos de codificación de la estimulación que nos rodea. Existe una clara colaboración entre los sistemas. Uno de ellos se halla implicado de forma directa en los procesos que median la activación emocional y se refleja por los efectos que provoca sobre otro sistema de memoria, la declarativa. Sin embargo, para acceder a la compresión completa de los procesos memorísticos necesitamos una teoría unificada que integre el conocimiento desarrollado a diferentes niveles de análisis: desde los procesos moleculares más elementales hasta aquellos que describen los sistemas de procesamiento de la información.

Juan Carlos López *es doctor en psicología por la Universidad de Sevilla. Imparte clases de psicología de la memoria en el mismo centro.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 54

Para saber más

Memoria y olvido: Perspectivas evolucionista, cognitiva y neurocognitiva. J. M. Ruiz Vargas. Trotta, Madrid, 2002.

Neurociencia cognitiva de la memoria: Una introducción. H. Eichenbaum. Ariel, Barcelona, 2003.

Los siete pecados de la memoria. D. L. Schacter. Ariel, Barcelona, 2003.

En nuestro archivo

Hacia un modelo unificado de la memoria. F. Eustache y B. Desgranges en *MyC* n.º 43, 2010, y en este mismo número.

Otros títulos de la colección

MENTE y CEREBRO **Cuadernos**

Cada número de esta colección sobre los grandes temas de la psicología y las neurociencias incluye los mejores artículos publicados en **MENTE y CEREBRO**, *completados con otros inéditos*

Prensa Científica, S.A.

Puedes adquirirlos en **www.investigacionyciencia.es**

Sinapsis «durmientes»

Montar en bicicleta, tocar la guitarra, leer en francés, cocinar una paella. Con facilidad logramos reactivar capacidades que creíamos perdidas. Aunque no utilicemos las conexiones nerviosas correspondientes desde hace largo tiempo, una vez anudadas, permanecen

MARK HÜBENER

EN SÍNTESIS

Huellas del recuerdo

1 El cerebro puede recuperar las capacidades que se creían perdidas en un instante; se trata del «método del ahorro».

2 Experimentos con ratones demuestran que al practicar una actividad se crean espinas dendríticas nuevas en las neuronas que establecen contacto con otras neuronas.

3 Pese a un desuso prolongado, las conexiones adicionales permanecen y permiten refrescar el recuerdo.

Esquiar, jugar al tenis o tejer un jersey representan acciones motoras complejas que debemos practicar durante un tiempo para llegar a dominarlas. Una vez que las hemos interiorizado, tales capacidades casi nunca desaparecen; incluso después de un prolongado desuso somos capaces de volverlas a ejercer con mayor facilidad que cuando las aprendíamos. Aunque pasen muchos años, nos sigue sorprendiendo la rapidez con la que recordamos unos determinados pasos de baile que creíamos olvidados para siempre.

Este fenómeno tan familiar para los humanos no ocurre solo en el aprendizaje de patrones de movimiento. También se da en la memoria declarativa, la cual almacena los recuerdos relacionados con hechos y vivencias personales.

El primer científico en escrutar dicha propiedad de nuestra memoria fue el psicólogo alemán Hermann Ebbinghaus (1859-1909). Ya a finales del siglo XIX, Ebbinghaus aprendió de memoria largas listas de sílabas absurdas (tipo «huk», «lik», «bök») para medir acto seguido cuántas repeticiones precisaba para reproducir de forma correcta una secuencia. Comprobó que, al memorizar de nuevo una serie de sílabas ya estudiada, requería de menos repeticiones para recordarla. La diferencia entre las reiteraciones necesarias de las primeras grabaciones y las siguientes la bautizó con el término «ahorro».

No solo la memoria humana dispone de tal capacidad, sino también la de muchos animales. Así lo demostraron los experimentos de condicionamiento clásico desarrollados con conejos: si se soplaba a los ojos del animal un chorro de aire, este cerraba enseguida los párpados. Si dicho estímulo se combina cada vez con un sonido determinado, al cabo de un rato el sonido por sí solo desencadenaba el reflejo de oclusión palpebral. No obstante, el aprendizaje no resultaba ilimitado en el tiempo, pues ocurría una «extinción»: el estímulo acústico acababa por no inducir el reflejo del párpado en los conejos.

Si se retomaba el experimento, se observaba asimismo un ahorro. Durante el segundo proceso bastaban menos combinaciones de sonido y chorro de aire para condicionar el cierre palpebral. Estudiosos de la memoria han observado fenómenos similares incluso en organismos simples como el caracol de mar *Aplysia*.

Cuando los humanos, así como los animales, aprenden, ocurre al parecer un cambio permanente en su sistema nervioso. Este persiste, al menos de manera parcial, aun cuando el conocimiento adquirido parece haberse olvidado con el transcurrir del tiempo. ¿Qué mecanismos neuronales subyacen a tales recuerdos «ocultos»?

Según se sabe hasta ahora, el aprendizaje se basa en la modificación de las sinapsis, los lugares de contacto entre las células del cerebro. Dichas conexiones neuronales pueden tornarse más fuertes o más débiles, generar nuevos contactos o destruir los ya existentes, con lo que se modifica la transmisión de la información desde una neurona a la siguiente.

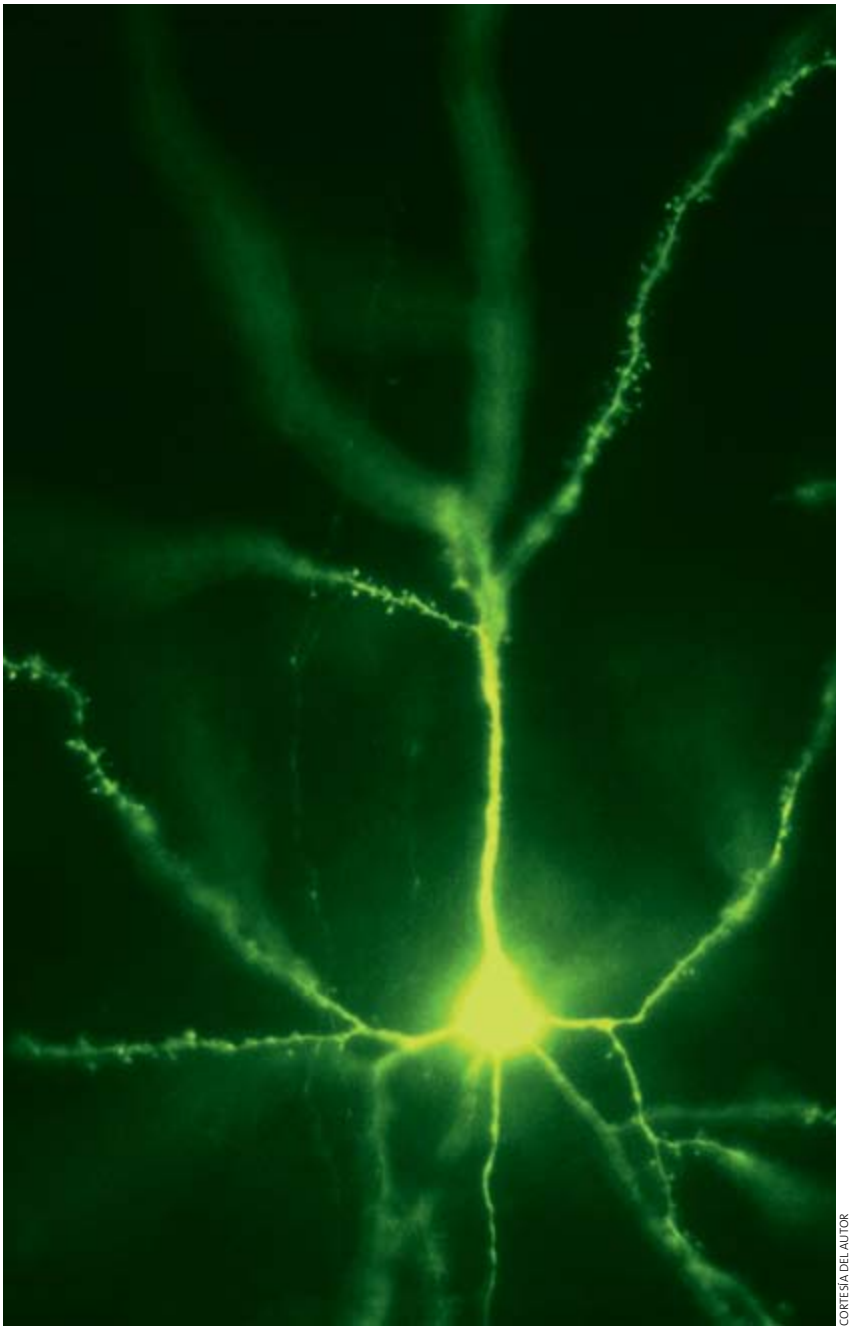
En el condicionamiento descrito del cierre palpebral, la idea resulta muy simple: la percepción repetida y simultánea del sonido y del chorro de aire genera nuevas comunicaciones sinápticas entre las neuronas auditivas que procesan los ruidos y las neuronas motoras que desencadenan el cierre del párpado. Gracias a dicha comunicación, el estímulo acústico puede inducir una oclusión del párpado en el animal. Los procesos concretos que tienen lugar dentro del cerebro son complejos; no obstante, el principio no cambia: el aprendizaje consiste en la modificación de la intensidad de transmisión de las señales en la sinapsis.

¿Sobre qué mecanismo se sustenta el ahorro cuando se refresca un recuerdo que se creía olvidado? Para explorarlo, empleamos en el Instituto Max Planck de Neurobiología de Martinsried un modelo ya concebido en los años sesenta por los entonces futuros premios nóbel Torsten Wisel y David Hubel. Ambos médicos de la Universidad Harvard en Cambridge, eliminaron temporalmente las aferencias en uno de los ojos de los gatos jóvenes experimentales, colocándoles un parche ocular que tan solo permitía el paso de luz difusa.

Células con capacidad de adaptación

Al cabo de unas semanas, los investigadores restablecieron la visión normal de los animales. Comprobaron que se había modificado la actividad de las neuronas situadas en la corteza visual (región cerebral en la que se procesan por primera vez en conjunto las informaciones que llegan de ambos ojos). Las neuronas del centro de la visión respondieron con menor intensidad ante los estímulos luminosos en el ojo que había sido ocluido durante un tiempo, mientras que ante la misma estimulación en el ojo preservado en condiciones normales se activaron con mayor fuerza. Sin embargo, experimentos posteriores revelaron que el efecto no permanecía a largo plazo; al poco tiempo, las células nerviosas entrenadas de esta manera regresaban a la normalidad.

En 2008, nuestro grupo demostró, mediante la investigación con múridos, que el ahorro se daba incluso en aprendizajes sencillos. Cuando oscurecimos uno de los ojos de los animales solo durante tres días y luego estimulamos ambos ojos por separado con un haz de luz, las neuronas aún no se habían adaptado a la ceguera unilateral: siguieron igual de activas que en los roedores con visión normal, fuese cual fuese el ojo estimulado.



CORTESÍA DEL AUTOR

UNIDAD ELEMENTAL DE LA MEMORIA
Las neuronas, como esta célula piramidal de la corteza visual, son las responsables del aprendizaje. A través de las espinas dendríticas situadas en sus ramas se comunican con otras neuronas.

En cambio, las neuronas de aquellos ratones que durante seis semanas solo habían podido gozar de una visión monocular reaccionaron con mayor intensidad al estimularse su ojo no tapado.

Semanas después, volvimos a colocar un parche en el ojo de los ratones «entrenados», cuya visión y actividad neuronal ya se habían normalizado. Bastaron tres días para que las neuronas aprendieran a dar de nuevo preferencia al lado con visión normal. La primera oclusión duradera propició que el aprendizaje reapareciera en poco tiempo en las pruebas posteriores. A pesar de tratarse de un proceso muy sencillo de aprendizaje, el efecto

¿Qué significa «plasticidad»?

El concepto de plasticidad designa la capacidad del cerebro para adaptarse. En la «plasticidad cortical», regiones enteras de la corteza cerebral asumen nuevas tareas en el caso de lesiones. En cambio, la «plasticidad sináptica» significa que la intensidad con que se transmiten las señales entre dos neuronas se refuerza mediante el uso repetido. Ello puede suceder a través de procesos químicos o del crecimiento de la sinapsis.

coincide con el ahorro descrito por Ebbinghaus en la repetición de sílabas absurdas.

Con el fin de comprender el fundamento de las modificaciones sinápticas, desarrollamos el mismo experimento con ratones sometidos a modificación genética. Un microscopio de dos fotones permitía contemplar con exactitud la estructura de las neuronas de estos múridos.

En particular, nos interesaban las espinas dendríticas: prolongaciones minúsculas, de escasas milésimas de milímetro, situadas en las neuronas. Cada una de estas espinas se comunica, a través de una sinapsis, con otra célula nerviosa. Poco después de la oclusión pasajera de un ojo del ratón, el número de estas espinas y, en consecuencia, el número de sinapsis, aumentó en las células piramidales de la corteza visual examinada. Sospechamos que las conexiones nerviosas adicionales explicaban por qué las células respondían con mayor intensidad ante el estímulo luminoso en el ojo intacto.

Sin embargo, sorprendió que, incluso después de que los animales recuperaran la visión en ambos ojos y que las neuronas reaccionaran de manera habitual al estímulo de luz, las espinas y la sinapsis recién formadas permanecían, si bien habían retrocedido bastante. ¿Podrían estas conexiones nerviosas adicionales y «durmientes» explicar que los ratones aprendieran con mayor rapidez en la segunda ocasión de adaptación al estímulo visual alterado?

La segunda vez, más rápida

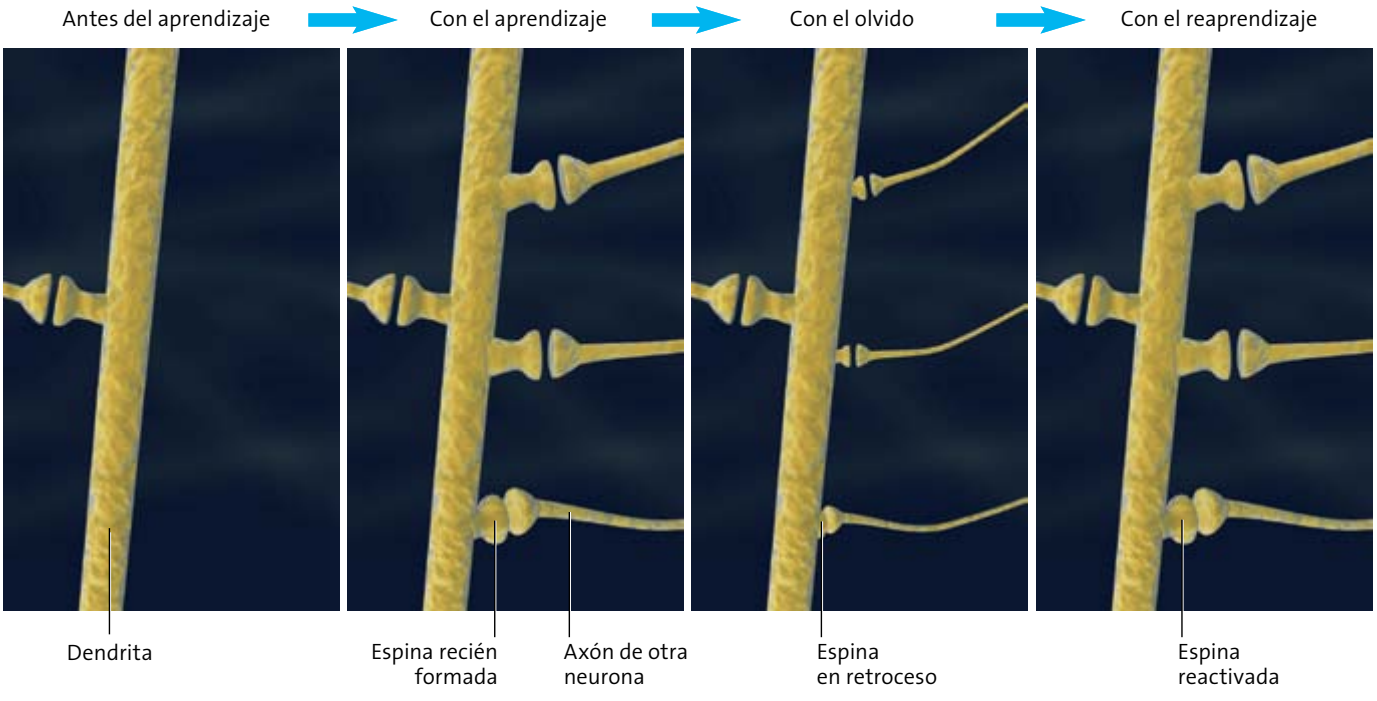
Para verificarlo, volvimos a ocluir uno de los ojos de los ratones experimentales. Como era previsible, la sensibilidad de las neuronas se desplazó enseguida hacia el lado con visión. A diferencia del primer aprendizaje, no se formaron nuevas espinas, pero se conservaron las comunicaciones debilitadas. Al tapar otra vez el ojo no aparecían sinapsis nuevas, empero se reforzaban las conexiones establecidas con anterioridad. Ello requiere un menor esfuerzo, por lo que, en una segunda exposición, los animales aprenden más deprisa.

La hipótesis se corresponde con una observación realizada en los últimos años por otros científicos: cuanto mayor es una sinapsis y la espina dendrítica correspondiente, más impulsos eléctricos intensos pueden intercambiarse las neuronas a través de ese nexo. De hecho, con la ayuda de un microscopio de dos fotones, observamos que las espinas dendríticas nuevas que se creaban en las neuronas de los múridos durante el primer aprendizaje habían aumentado de tamaño, aunque se contraían de nuevo tras destapar el ojo «cegado» del ratón. En la segunda oclusión, su espesor volvió a reducirse. Así, el tamaño de las espinas variaba según la reacción de las neuronas de la corteza visual en su conjunto a los estímulos visuales.

Pese a que estos datos despejan los procesos celulares que subyacen en el aprendizaje y el fenó-

OLVIDADO, NO DESAPARECIDO

Según nuestro modelo, los recuerdos ocultos se basan en sinapsis que retroceden después de una larga pausa pero que todavía se conservan.

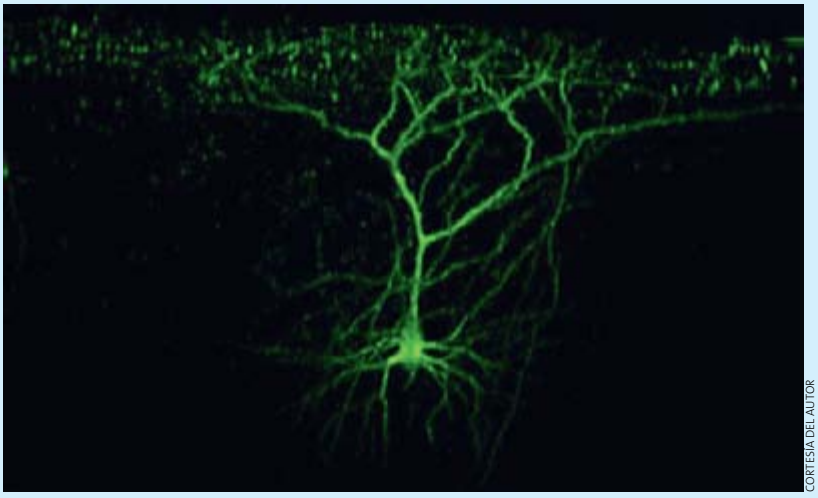


Mirada nítida del cerebro con la fluorescencia

Los investigadores se sirvieron de un microscopio de dos fotones para analizar las neuronas y otras células en detalle. Dicha técnica aprovecha la capacidad de fluorescencia de algunas sustancias: cuando se proyecta sobre ellas una luz con una longitud de onda determinada, emiten fotones que percibimos a simple vista. Un ejemplo conocido de este efecto son las prendas de vestir blancas que bajo la luz ultravioleta o «luz negra» brillan en la oscuridad.

En la microscopía de dos fotones se iluminan con un láser las células preparadas; en el extremo del láser, dos partículas luminosas inciden de forma simultánea sobre un colorante fluorescente. De esta manera se puede operar con una luz de menos energía; solo cuando se reúnen los dos fotones brilla el tejido. El enfoque preciso permite, además, una mayor resolución y un menor ruido de fondo.

Con todo, ¿cómo penetran los pigmentos fluorescentes en las neuronas? En las placas de cultivo se pueden introducir colorantes que penetren en un tipo de célula. Esta técnica permite, asimismo, examinar el cerebro de animales vivos. Existen ratones modificados genéticamente para que algunas de sus neuronas fabriquen una proteína especial: la proteína verde fluorescente. Para irradiar dichas neuronas *in vivo* y rastrear su luz, es necesario reemplazar antes una parte del cráneo por un disco transparente.



CORTESÍA DEL AUTOR

EJEMPLAR ESPLÉNDIDO
Neurona de la corteza visual de un ratón vivo, proyectada con un microscopio de dos fotones.

meno del ahorro en la memoria, quedan todavía una serie de interrogantes por resolver. Partimos de la idea de que, tras el primer aprendizaje, la actividad neuronal modificada se debe a las espinas recién formadas. Para confirmar tal suposición, cabe observar de forma selectiva y exacta la sinapsis después de aplicar un estímulo luminoso. No obstante, existen dificultades técnicas que complican el experimento, pues se trata de estructuras con tamaños de milésimas de milímetro. Es probable que en próximas investigaciones podamos marcar las neuronas de la corteza visual con un pigmento especial que permita visualizar los cambios minúsculos en las concentraciones de calcio de cada espina dendrítica.

Para probar de forma directa que las espinas recién formadas y permanentes favorecen el ahorro con el aprendizaje repetido, deberían desconectarse de manera selectiva las sinapsis después del primer aprendizaje, con lo que el segundo aprendizaje duraría el mismo tiempo que el primero. En principio, dicho experimento puede efectuarse, por ejemplo, mediante un rayo láser que elimine las espinas correspondientes. Sin embargo, al poseer cada neurona cortical multitud de miles de espinas a las que deben sumarse otros centenares relacionados con la oclusión de los ojos, el experimento resultaría extraordinariamente laborioso.

Aunque resten detalles por aclarar, nuestros experimentos revelan que con los procesos de aprendizaje permanecen las nuevas conexiones creadas entre las neuronas, las cuales facilitan el aprendizaje posterior. Todo apunta a que se trata de un principio general: la memoria no destruye las sinapsis en desuso, sino que opta por conservarlas en una especie de «sueño de la Bella Durmiente». Si al cabo de años o decenios decidimos volver a montar en bicicleta, no debemos aprender de cero a guardar el equilibrio. Las sinapsis durmientes despiertan.

Mark Hübener *es director del grupo de trabajo sobre desarrollo del sistema visual en el Instituto Max Planck de Neurobiología de Martinsried.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 48

Para saber más

Massive restructuring of neuronal circuits during functional reorganization of adult visual cortex. T. Keck et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 11, n.º 10, págs. 1162-1167, 2008.

Experience leaves a lasting structural trace in cortical circuits. S. B. Hofer et al. en *Nature*, vol. 457, n.º 7227, págs. 313-317, 2009.

Searching for Engrams. M. Hübener y T. Bonhoeffer en *Neuron*, vol. 67, págs. 363-371, 2010.

Labilidad de la memoria autobiográfica

Las vivencias de bombardeos y destierros se graban profundamente en la memoria. Pero no todo lo que recuerdan haber presenciado los testigos ha sucedido según lo retienen

HARALD WELZER

EN SÍNTESIS

El engaño de los recuerdos

1 Pueden alimentarse falsos recuerdos a partir de fuentes muy diversas, que trascienden lo vivido por uno mismo. Se trata de la amnesia de las fuentes.

2 Para que los sucesos queden almacenados en la memoria, no necesitan pasar antes por la retina: los procesamientos visuales e imaginados se solapan parcialmente.

3 La historia y la memoria son dos realidades diferentes. En la transmisión de recuerdos, los sentimientos ejercen una función importante.

En la conferencia de Helmut Schnatz, dictada hace unos años, saltó el escándalo. Entre los asistentes al acto había muchas personas mayores de Dresde, testigos directos del horrible ataque sufrido por su ciudad los días 13 y 14 de febrero de 1945. Excitados, contaban que, tras el derrumbe de los edificios, los aviones británicos habían ido a la caza, en vuelo rasante, de los que huían de las llamas hacia las orillas del Elba o el gran parque.

Schnatz, historiador riguroso, explicaba pacientemente que los hechos desmentían ese recuerdo. Los bombardeos levantaron tal columna de fuego, que era imposible que los pilotos volaran sobre la ciudad a baja altura para atacar a las personas, una a una. El análisis de los planes de ataque y de los partes de las incursiones aéreas británicas no ha suministrado tampoco ninguna prueba de tales cazas del hombre.

Aunque lo expuso con precaución y prudencia, el investigador consideraba la historia del vuelo rasante un mito que se perpetúa hasta hoy en el recuerdo de muchos ciudadanos. Pero los oyentes se mostraban airadamente indignados. ¿No habían visto con sus propios ojos los «plateados caza Mustang» (un avión que realmente intervino en la guerra aérea) y a las personas que huían despavoridas? En una emisión de la segunda cadena de la televisión alemana con ocasión del 60 aniversario del bombardeo de Dresde, los testigos evidenciaron su estupor ante las «mentiras» de Schnatz.

Que los recuerdos pueden ser una cuestión espinosa se puso de manifiesto también en la campaña a las elecciones norteamericanas de 1980. El candidato Ronald Reagan (1911-2004) repetía, en los actos públicos, con lágrimas en los ojos, sus vivencias de paracaidista durante la Segunda Guerra Mundial. El piloto del bombardero, contaba, había pedido a la tripulación que saltaran, pues el aparato había sido alcanzado. Pero un joven soldado se encontraba tan gravemente herido que no podía abandonar la nave. En ese momento, el heroico capitán dijo: «No te preocupes, hijo. Juntos haremos que este cajón toque tierra».

Recuerdos emotivos, pero falsos

Sin embargo, Reagan no recordaba su experiencia personal, sino una escena de la película *Alas y una plegaria* (*Wing and a prayer*, en su título original) de 1944. Con todo, estaba plenamente convencido de que decía la verdad. Y lo mismo pasaba con los testigos oculares de los bombardeos de Dresde. Aunque los recuerdos son falsos, encierran una gran densidad emotiva. Han adquirido tal importancia para ellos, que ya no quieren perder estos sentimientos y otros asociados. En último término se trata de sucesos que fueron decisivos en su vida y no podrían olvidarlos nunca.

Paradójicamente es probable que esta intención haga que lo vivido se transforme de mil modos. Toda evocación de un recuerdo, pensemos en el desarrollo de un juicio, tiene también como consecuencia su almacenamiento refundido. En él se archiva el contexto de cada situación de evocación, por cuyo motivo el recuerdo original puede enriquecerse o corregirse con nuevos matices y

ALLEGORIE DER GÜTE, DE RICHARD PETER, DEUTSCHE FOTOTHEK / CC BY-SA 3.0 DE

centrarse o incluso transferirse a determinados aspectos.

Quien comenta, con otros participantes, sucesos compartidos, acusa la influencia de los demás en su retrospectiva personal. En casos de vivencias tan duras como conlleva una guerra, los sociólogos observaron que se estandarizan en el formato en que otros también lo recuerdan. Joanna Bourke, historiadora del Colegio Birkbeck de Londres, llega a la misma conclusión. Para redactar su libro *Sed de Sangre: Historia íntima del combate cuerpo a cuerpo en las guerras del siglo xx* analizó los diarios y narraciones de los veteranos de las guerras mundiales y de la guerra del Vietnam. Constató que muchas de estas transmisiones guardaban un patrón similar. Diríase que todos los combatientes hubieran vivido lo mismo en una determinada fase.

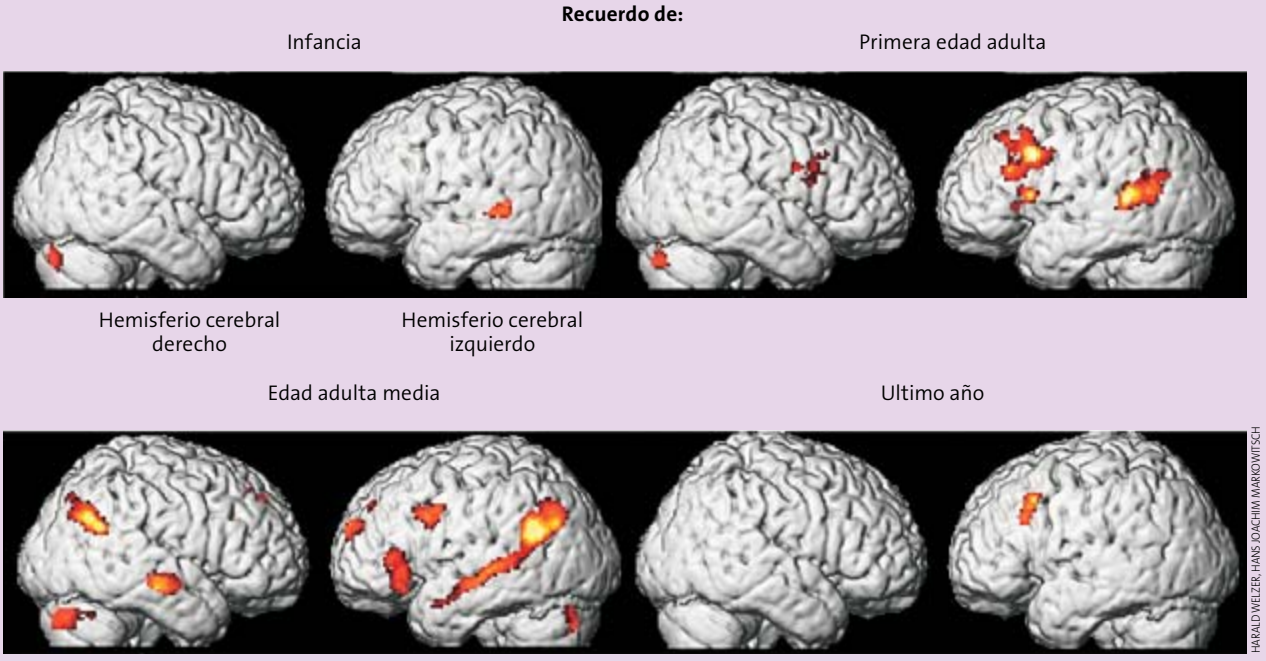
No solían mencionarse las rutinas de la vida cotidiana de la guerra: cambios de acuartelamiento, almacenamiento de alimentos o el simple no hacer nada y esperar. Digno de referencia es, por el contrario, lo inusual y extravagante, los momentos de grave peligro o las situaciones apuradas: en especial el valor o, a veces, las coincidencias afortunadas. Los miembros de una unidad mi-

RECUERDOS DUDOSOS

Los testigos de vivencias bélicas pueden presentar recuerdos muy diferentes a los que documenta la historia. Según los alemanes que vivieron el bombardeo de la ciudad de Dresde en 1945 (*imagen),* tras el ataque, aviones británicos recorrieron en vuelo rasante las calles en busca de los que huían. El historiador Helmut Schnatz lo desmiente: el humo habría impedido tal maniobra.

Invasión de recuerdos en el tránsito hacia la edad adulta

El cerebro distingue qué período de la vida recuerda una persona. Es el resultado de un trabajo del autor (Welzer) y Hans Joachim Markowitsch, de la Universidad de Bielefeld, emprendido en el año 2003. Se practicaron en voluntarios de entre 62 y 74 años de edad unas pruebas de resonancia magnética nuclear. Mientras se hallaban en el tomógrafo se les leía en voz alta sucesos de su pasado. Las vivencias del último año comportaban poca actividad y, además, solo en el hemisferio cerebral izquierdo. Dado que este hemisferio se ocupa preferentemente del conocimiento de hechos, los investigadores dedujeron que, a esa edad, los aspectos autobiográficos recientes se procesaban como un saber neutro. Muy otro es el procesamiento de los recuerdos de la etapa del comienzo del estado adulto o de plena madurez. En estos casos tenía una fuerte participación el hemisferio cerebral derecho y, con ello, la memoria autobiográfica.



litar, al igual que los habitantes de una ciudad bombardeada, se constituyen en comunidades de recuerdo que se intercambian relatos y, al mismo tiempo, los modifican y los configuran hasta que todos disponen de un fondo de historias similares. Ciertamente, todas ellas se basan en un fondo de experiencias equiparables; con frecuencia, sin embargo, han sido modificadas, adulteradas y creadas en la comunicación. Tal es la conclusión de la historiadora.

En el cerebro de los soldados y de las víctimas se desarrollan mecanismos que vamos empezando a conocer. Los estudiosos de la memoria saben que las informaciones de episodios singulares e incluso desarrollos completos de sucesos pueden integrarse en contenidos de memoria preexistentes. Se pueden alimentar falsos recuerdos a partir de fuentes muy diversas, que trascienden lo vivido por uno mismo: narraciones de otras personas, novelas, documentales, películas, ensoñaciones y fantasías. Se trata de un fenómeno de amnesia de las fuentes: se recuerda el suceso en cuanto tal, pero se confunde la fuente de la que procede el recuerdo. Con el paso del tiempo, se intensifica esta tendencia del cerebro a recordar como parte de la propia biografía las vivencias de otros.

¿Pueden equivocarse estos ojos?

Lo irritante de tales reminiscencias importadas es que: «Están casi vivas delante de los ojos, como si hubieran pasado ayer», según afirmaban los testigos dresdeses de las noches de bombardeo de febrero de 1945. La representación visual de acontecimientos pasados posee, subjetivamente, la mayor fuerza de convicción. Parece como si uno recordara un suceso que ha pasado en realidad; así y no de otra manera.

Los sucesos, para quedar almacenados después en la memoria no necesitan pasar antes por la retina. Los sistemas neuronales de procesamiento de las percepciones visuales y los de lo fantaseado e imaginado se solapan de manera parcial. Stephen

M. Kosslyn, de la Universidad Harvard, demostró en 1995 que la corteza visual primaria se activa de forma muy similar cuando los probandos ven objetos y cuando solo se los representan. A resultados similares se ha llegado en otras modalidades sensoriales, entre ellas, en las auditivas. Esto puede explicar por qué hasta un imaginario ulular de sirenas puede «sonar en los oídos» cuando se rememora plásticamente.

Los sucesos se acogen en la historia propia con tanta mayor facilidad cuanto mejor se integran en el sentimiento general de fondo. La vivencia directa de la guerra y la fuerza deja tras de sí huellas emocionales muy profundas. Lo demostró Joseph LeDoux: se establecen conexiones sinápticas firmes entre las células nerviosas de la amígdala (la central de las conexiones emocionales), que desencadenan una rápida reacción afectiva. Determinados estímulos, que recuerdan la vivencia primigenia, promueven la liberación de neurotransmisores en el cerebro y, con ello, provocan las señales corporales de alarma que están ligadas con el engrama del recuerdo. Se empieza a temblar, a sudar, a tener miedo y a buscar protección.

La consciencia puede asignar esta traza de memoria emocional a sucesos muy distintos, no vividos, si bien perfectamente asimilables en nuestra trama de sentimientos. Los recuerdos traumáticos no tienen por qué ser ni «más verdaderos» ni «más auténticos» que los otros. Pero los sentimientos a ellos ligados contienen —y reciben— la huella emocional del acontecimiento de aquel entonces. Todo lo demás puede resultar un mero artefacto. El quid de la cuestión se esconde en un hecho: los testigos contemporáneos no pueden llegar a saber por sí mismos si algo es un recuerdo verdadero o falso, pues para la persona que los rememora ambos se perciben enteramente igual.

Amnesia infantil

A esto se añade que las personas no recordamos de igual modo en las distintas fases de nuestra vida. La memoria autobiográfica requiere, en primer lugar, un largo período de desarrollo. Se inicia a los tres años. Lo que ha vivido una persona

Recuerdo e historia no son lo mismo

Nuestra memoria no distingue entre recuerdos «verdaderos» y «falsos». Para el individuo, parece un dato útil. La memoria sirve para orientarse en el presente, verbigracia, tomar una decisión sobre la base de la experiencia. Si se trata de un recuerdo extraído de fuente ajena, que proporcione una visión acertada para las decisiones, entonces, desde el punto de vista del individuo, es mejor que si se tomara una decisión falsa sobre la base de un recuerdo «exacto».

Deberíamos familiarizarnos con esta idea: la memoria tiene mucho menos que ver con el pasado que lo que podría esperarse. Sirve para que nos orientemos en el presente con vistas al futuro. Muchos investigadores ven en ello la razón de por qué siempre se han ido mejorando evolutivamente las funciones de la memoria. Merlin Donald, de la Universidad Queen's en Ontario, expone en su obra *A mind so rare : The evolution of human consciousness*, donde reconstruye el desarrollo de nuestra consciencia, lo siguiente: a los gorilas no les sirve recordar (por ejemplo, los escondrijos de los alimentos y, sobre todo, a los congéneres antipáticos o a los competidores para repartirse la comida) para tener ante los ojos «cómo era antes»; en realidad, lo que les importa es aprovecharse de su entorno para sus propósitos y de la mejor manera posible.

No difiere de ello la condición de la memoria humana. Frente a los primates no humanos, se ha ensanchado. La memoria autobiográfica, exclusiva del ser humano, trabaja de manera «autonoética», es decir, no solo nos acordamos, sino que somos conscientes de que nos acordamos. Esta capacidad ofrece la inapreciable ventaja de una evocación consciente y explícita de recuerdos. Podemos, pues, trasladarnos intencionadamente a situaciones pasadas y tener presente una acción junto a otras alternativas no percibidas, para así tomar la mejor decisión en la situación actual.

La memoria autobiográfica encierra, pues, en la perspectiva evolutiva, una enorme ventaja de adaptación: hace más eficaz la facultad de recordar. Nos podemos percibir a nosotros mismos en un espacio-tiempo continuo, con lo que explotamos sistemáticamente nuestro entorno. Nos da también la posibilidad de un aplazamiento; podemos esperar mejores oportunidades, superar situaciones problemáticas, tomarnos tiempo o hallar soluciones más eficaces; en pocas palabras, permite la actuación que se basa en la selección y el cálculo del tiempo.

Muestra asimismo que el recuerdo está referido menos al pasado que al presente. Como todos los otros sistemas de la memoria, la autobiográfica constituye un medio para superar el presente. La memoria, que no es historia, se muestra siempre oportunista. Toma lo que le importa y desecha lo superfluo o molesto.

antes de esa edad cae bajo la amnesia infantil. Los recuerdos de la historia propia presuponen, además, un concepto maduro de sí mismo y una capacidad de expresar de manera verbal las valoraciones del propio yo. La memoria autobiográfica empieza a desarrollarse plenamente al final de la adolescencia.

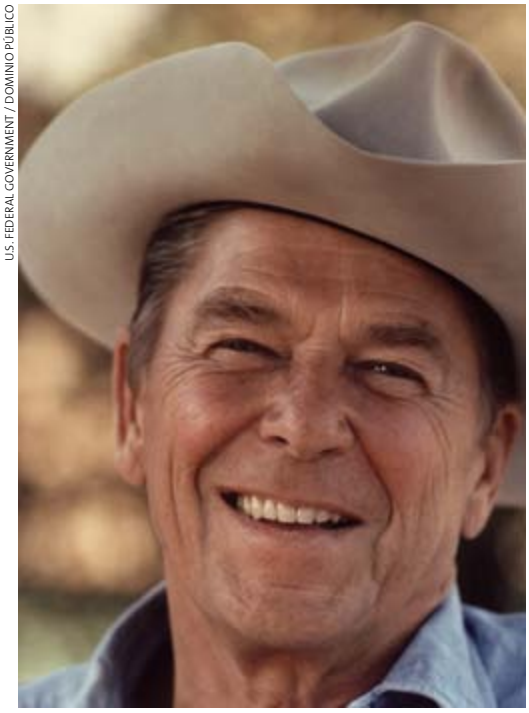
Un estudio sobre la elaboración de la memoria propia de cada edad, llevado a cabo por Hans Joachim Markowitsch, hoy en la Universidad de Bielefeld, y el autor, muestra que los patrones de activación de los recuerdos infantiles parecen muy distintos de los patrones de activación de los recuerdos de fases posteriores. También desde el punto de vista neuronal, el sistema mnemónico autobiográfico se halla, durante la infancia, en una fase de formación: los recuerdos autorreferentes carecen todavía de suficiente estabilidad.

Es probable que haya que atribuir a esa circunstancia que no podamos decir con seguridad, en el caso de muchos recuerdos de nuestra infancia, si tienen su origen en una vivencia propia o en relatos de otros (de los padres, por ejemplo). Los párvulos apenas si distinguen entre las diferentes fuentes de los recuerdos. Por eso les suele resultar difícil la idea de que alguien haya vivido una experiencia distinta de lo que han vivido ellos o no sepa algo que ellos conocen bien. Puesto que la memoria autorreferente en los niños está aún poco desarrollada, son muy propensos a sugestiones y errores en los recuerdos. Tienden a confabular, es decir, hablan de sus «propias» experiencias, que en realidad ellos no han vivido personalmente. Esto permite, pues, concluir que los recuerdos de la primera infancia de la época de la guerra se armonizan con lo que todos los demás recuerdan.

Otro fenómeno del procesamiento de la memoria específico de cada edad concierne a la intensidad del recuerdo, mayor o menor según la etapa de la vida. Sobre todo, el tránsito hacia el estado adulto constituye un período de intensísima rememoración, en la que se amontonan contenidos que retenemos después. Vivimos muchas situaciones por primera vez: nos enamoramos, ejercemos un oficio o una carrera universitaria, tenemos el primer hijo. Ello coincide con el estadio en el que el sistema de memoria autobiográfica alcanza su plenitud. Numerosos de los testigos supervivientes sufrieron la dominación nacionalsocialista y la guerra en esa etapa. Por eso puede que ese período preocupe hoy, más de sesenta años después, todavía a muchos.

Pero de aquella etapa biológica no solo quedan recuerdos más firmes; con frecuencia se adornan de una alta relevancia emocional, porque las vivencias asociadas con ellos han encaminado las pautas del curso subsiguiente de la vida. Todo ello puede comprobarse no solo en los relatos y en la introspección. A nivel neuronal, los recuerdos de los distintos períodos vitales dejan ver, en las personas mayores, unos patrones de activación muy diversos. Parece que, con la edad, los sucesos ocurridos tiempo atrás se recuerdan con más detalle y firmeza que los más recientes. Los recuerdos más antiguos asumen un carácter cada vez más estático y cerrado: se tornan reacios a cambios y reflexión.

En 1988, el escritor Martin Walser declaraba en su libro *Über Deutschland reden* («Hablar sobre Alemania») poseer la sensación de que no podía eludir a voluntad sus recuerdos: «Por ejemplo, no me es posible ilustrar mi memoria con los conocimientos que he adquirido desde entonces». Pues lo experimentado y aprendido después no puede transferirlo sin más a su propio saber sobre lo que había vivido en la infancia. Con su negativa, un tanto retadora, a reflexionar sobre sus recuerdos de la guerra, Walser fue blanco de fuertes críticas. Pero en nuestras investigaciones hallamos una posible explicación de que los recuerdos de



U.S. FEDERAL GOVERNMENT / DOMINIO PÚBLICO

VIVENCIA DE PELÍCULA
Durante la campaña electoral estadounidense de 1980, el candidato a la presidencia Ronald Reagan repetía en los actos públicos una experiencia que creía haber vivido durante la Segunda Guerra Mundial. En realidad se trataba de una escena del film *Alas y una plegaria*.

infancia se hallen fijados con tal firmeza y que se muestren inmunes a correcciones.

Mi abuelo no fue nazi

Se puede dar también una explicación sencilla de que los testigos de sus vivencias históricas tengan, en ocasiones, recuerdos muy diferentes de los que documentan los hechos históricos. Estas personas quizá no mienten ni suplantan el ayer. Guardan una imagen, con fuerte carga emocional, del pasado que apenas cambiará con lo aprendido más tarde. Un ejemplo prominente de ello lo ofreció el ex canciller Helmut Schmidt, cuando en un diálogo con expertos sobre una exposición de la *Wehrmacht* respondió indignado a los historiadores: «Han de reconocer, si es que quieren hablar en serio, que otras personas lo han vivido de forma diferente de la que, en general, ustedes descubren en sus documentos. Si a mí me toman por mentiroso, me levanto y abandono la sala».

Tales conflictos entre recuerdos pueden transmitirse a través de generaciones. En un estudio sobre la transmisión oral del pasado, nuestro grupo demostró que, aun cuando el abuelo o la abuela fueron antisemitas empedernidos o incluso criminales de guerra, los oyentes llegan a su propia versión de lo narrado. Como en un caleidoscopio, los elementos y rasgos de las historias se transforman en una nueva constelación: de los antisemitas se hacen héroes y resistentes. He aquí un ejemplo: Elli Krug, de 91 años, explicaba que, hasta el final de la guerra, no se enteró de la existencia de campos de concentración. Desde el 8 de mayo de 1945, los ex presos del campo de concentración de Bergen-Belsen pasaban por su pueblo. La fuerza británica de ocupación había obligado a la señora Krug a darles alojamiento, cosa que visiblemente la disgustaba:

«Los judíos eran los peores. Nos fastidiaban de lo lindo. Sabe usted, ellos se sentaban, ellos se dejaban servir por nosotros. Nosotros teníamos un gran almacén de heno, siempre dormían allí dentro, toda la noche». Aún hoy la señora Krug explica cómo pudo eludir, con artimañas, ofrecer un techo a los liberados:

«Luego lo hice de otra manera. Judíos y rusos... Yo siempre he visto que entre estos no se tragaban. Eran muy fastidiosos, ¿no? Entonces me ponía siempre abajo, en la calle, delante de la puerta, y cuando decían "¡Alojamiento!" Yo contestaba: "¡No, todo lleno!". Si eran judíos los que venían, decía:"¡Está lleno de rusos, podéis entrar y compartir el espacio!" "¡No, no, no, no!" Y cuando eran rusos los que venían, entonces decía, "hay judíos dentro"».

Pero la señora Krug no cuenta que quienes buscaban alojamiento eran supervivientes de un campo de concentración. Su selección de palabras tomadas de las actas de nuestra conversación en 1998 permite deducir una actitud que sigue siendo antisemita y racista. En el primer plano de su relato aparece el perjuicio que le reportaron a ella los hospedajes.

Falsificación de la historia

El hijo de Krug cuenta otra historia, que conoce por su mujer, ya difunta. Esta trabajaba en una finca en las cercanías de Bergen-Belsen y oyó allí

Así recuerdan los escépticos

¿Cómo retienen las personas las crónicas de guerra que aparecen en los medios? Stephan Lewandowsky, de la Universidad de Australia Occidental; Klaus Oberauer, de la Universidad de Potsdam; y otros han investigado de qué modo se recordaban los reportajes previos a la guerra del Golfo de 2003 y que han sido desmentidos después. Mientras muchos alemanes y australianos los memorizaban como falsos, los estadounidenses los reputaban verdaderos y retenían su contenido al pie de la letra. Con el objetivo de explicar este fenómeno, los investigadores examinaron la actitud general de los probandos ante la guerra. Si eran escépticos respecto a la justificación del ataque a Irak (no se creían que Saddam Hussein escondiera armas de destrucción masiva), entonces los desmentidos se recibían con anuencia; era el caso de los encuestados alemanes y australianos. Los participantes estadounidenses, con una postura positiva respecto a que su país entrara en guerra (que se creían también la *causa belli* oficial), tendían a olvidar los desmentidos.

WIKIMEDIA COMMONS / WILLIAM M. CONNOLLEY (*BANNERS ON STW MARCH, SEPTEMBER 2002*) / CC BY-SA 3.0

PARADOJA DEL DESMENTIDO
En un estudio, los probandos de EE.UU. se mostraron menos críticos al recordar los falsos relatos antes de la guerra de Irak, mientras que los de otros países daban más credibilidad a los desmentidos.

que, durante el gobierno nazi, la dueña de la casa escondió a escapados del campo de concentración. En sus relatos él sigue llamándole aún hoy a esta persona «la abuelita»:

«Ella [su mujer] estuvo un año en una granja de Belsen. Ellos [los presos] pasaron justo por ahí. La abuelita escondió a algunos en una tina de madera. Entonces aparecieron los que los buscan; metieron la nariz por todas partes: "Aquí debe haber uno escondido". En ese caso, de inmediato matarían a la abuelita a tiros. Pero ella había colocado un puchero caliente con patatas humeantes sobre la tina, de modo que no lo pillaron».

En esta historia también aparece una artimaña en el centro del suceso: el puchero caliente, que «la abuelita», es decir, la dueña de la granja de la otra aldea, coloca sobre la tina de madera y, con ello, salva la vida del prisionero y de ella misma.

Asimismo resultó interesante el relato que la nieta de Elli Krug, de 26 años, nos contó sobre su abuela: «Alguna vez ella nos explicaba una historia, que en cierto modo creo muy interesante. Como nuestra aldea se encuentra en ese camino a Bergen-Belsen, en alguna ocasión escondió a una persona que se había escapado de uno de esos transportes; la ocultaba, de verdad, de una forma muy curiosa: en un cesto de grano con hierba cortada que sobresalía. Llegaron soldados, quienes andaban buscando al fugitivo por la granja; pero ella se mantuvo firme y guardó el secreto. Esa es una pequeña acción que le tengo mucho en cuenta».

En esta historia se juntan componentes de los relatos de la abuela con informes que el padre cuenta de la dueña de la granja: «el camino a Bergen-Belsen», una mujer resuelta, la tina, hasta el montón de heno parece haber dejado una pista bajo la forma de hierba cortada en la narración de la nieta. Mas, vuelve a estar en el centro una maniobra de engaño; solo que la matriz narrativa se orienta ahora hacia un nuevo mensaje: se adopta, por así decirlo, a la ignota dueña de la granja junto con la cesta y el heno como elemento dramatúrgico de la descripción de cómo engañó la propia abuela a los perseguidores. Con estos elementos la nieta construye su propia imagen de la «abuelita buena».

La memoria familiar no es un manual de historia

En este ejemplo se pone de manifiesto, por un lado, que las características estructurales de la narración (aquí, la maniobra de engaño) representan algo así como el vehículo que puede transportar mensajes muy diversos. Por otro, se percibe con nitidez cómo generaciones diferentes de la misma familia ofrecen explicaciones muy distintas de un mismo momento histórico.

En la transmisión de recuerdos desempeñan también un papel sustantivo los sentimientos. Cuando se cuentan en familia historias del Tercer Reich, los parientes de la tercera generación sienten un imperativo emocional de recibir buenas noticias de sus antepasados; en concreto: no solo no fueron nazis, sino que se habían comprometido de forma activa en favor de los perseguidos. Esta necesidad es tanto más fuerte cuanto los jóvenes conocen mejor los crímenes de los nacionalsocialistas y cuanto más firme es su convencimiento de que el Holocausto fue el peor crimen contra la humanidad.

A propósito de ello divergen muchísimo los contenidos del cultivo oficial de la memoria, por un lado, y los del privado, por otro. Mientras en las clases de historia y en los lugares conmemorativos se resaltan el Holocausto y los crímenes nacionalsocialistas, en la memoria familiar se menciona el sufrimiento bajo los bombardeos, la ocupación y el exilio. Aquí se ubican también las relaciones emocionales con el pasado que, por lo mismo, se encuentran en flagrante contradicción con los conocimientos históricos. No suelen ser lo mismo el saber histórico y la aplicación de ese saber.

En definitiva, historia y memoria son dos realidades radicalmente diferentes. Mientras la historiografía busca una verdad objetiva mediante depuradas técnicas de interpretación de las fuentes, la memoria remite siempre a la identidad del que recuerda. Rememora lo que es importante para sí mismo y, sobre todo, para la superación de su propio presente. Los recuerdos de sucesos históricos son imágenes de tipo *collage*, que se alimentan de muchas fuentes. No es, pues, de extrañar que la guerra de la memoria parezca tan distinta de la guerra de los historiadores.

***Harald Welzer**, profesor de psicología social en la Universidad Witten-Herdecke, dirige un equipo de investigación interdisciplinaria de la memoria en Essen.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 14

Para saber más

An intimate history of killing. J. Bourke. Basic Books, Philadelphia, 2000.

Opa war kein Nazi. Nationalsozialismus und Holocaust im Familiengedächtnis. H. Welzer, K. Tschuggnall, S. Moller. Fischer, Frankfurt del Main, 2002.

Memory for fact, fiction, and misinformation. The Irak war. S. Lewandowsky, W. G. K. Stritzke, K. Oberauer, M. Morales en *Psychological Science*, vol. 16, n.º 3, págs. 190-195, 2003.

Das autobiographische Gedächtnis. H. J. Markowitsch, H. Welzer. Klett-Cotta, Stuttgart, 2005.

Una memoria superior

Ciertas personas recuerdan al detalle casi cada día de su vida. La ciencia busca en su cerebro el secreto de tan asombrosa capacidad

DANIELA ZEIBIG

Piense por un momento, ¿qué ha desayunado usted esta mañana? Seguramente no le suponga el más mínimo esfuerzo responder con acierto a la pregunta. Pero ¿podría decirnos que comió el 29 de septiembre de 2003, una vez despierto y duchado? Ciertas personas son capaces de satisfacer esa indiscreta curiosidad. A partir de un momento concreto de su infancia o juventud se muestran capaces de describir con pelos y señales cada instante de su vida, saben al dedillo en qué día de la semana cayó una fecha concreta del calendario, qué hicieron en esa jornada y las noticias que leyeron en el periódico de entonces.

La singularidad de la hipertimesia, o memoria autobiográfica superior, dificulta investigar el origen de dicha capacidad, ya que se conoce un número reducido de personas que dispongan de ella. Jill Price inició la historia del síndrome.

En el año 2000, esta mujer de Los Ángeles, que por entonces contaba 34 años, contactó en su búsqueda de ayuda por Internet con James McGaugh, de la Universidad de California en Irvine. Price remitió al investigador un correo electrónico en el que le narraba su insólita habilidad, la cual le permite conservar los primeros recuerdos de su más tierna infancia y almacenar en el cerebro cada día de su vida desde el 5 de febrero de 1980. Según explicaba, los recuerdos del pasado no le surgen cuando desea recordar conscientemente, sino que, literalmente, la avasallan cada vez que tropieza con una fecha. A primera vista, muchas personas soñarían con poseer un don semejante, mas a Price le resultaba una carga.

McGaugh quedó fascinado por el caso. A lo largo de los cinco años posteriores a leer el mensaje de la joven, estudió con minuciosidad el asunto. Se basó en múltiples pruebas de inteligencia y de memoria para comprobar los conocimientos de la paciente sobre días concretos del pasado. Según averiguó, la memoria de Price destacaba sobre todo en relación al calendario: en diez minutos era capaz de poner fecha a todos los domingos de Pascua entre 1980 y 2003, equivocándose tan solo en una de ellas por dos días; también se acordaba de lo que aconteció en su vida cada uno de esos dos días. El equipo de McGaugh contrastó una parte de esa información con las anotaciones del diario personal que esta mujer escribe meticulosamente desde su adolescencia.

El cerebro de Price también almacena los acontecimientos de trascendencia pública con sus respectivas fechas, siempre y cuando le interesen personalmente. Así lo observaron los investigadores al preguntarle sobre eventos relevantes recogidos en un libro sobre historia norteamericana contemporánea. La paciente acertó todas las fechas, a excepción de una: el día de la ocupación de la embajada de EE.UU. en Irán a finales de los años setenta del siglo pasado. Posteriormente se descubrió que el dato que aparecía en el volumen era incorrecto: Price tenía razón.

McGaugh y su equipo comprobaron que esa capacidad inusual no se basaba en un cálculo mental de fechas de calendario, como sí se ha descrito en algunas personas autistas con síndrome del sabio o *savant*. Estos sujetos son capaces de calcular datos exactos dentro de un período de tiempo de hasta 40.000 años. Price, en cambio, solo recordaba hechos desde 1980: desde entonces, su memoria autobiográfica trabaja de forma misteriosamente exacta.

EN SÍNTESIS

Como un diario

1 Existen personas que poseen una memoria autobiográfica asombrosamente exacta.

2 A pesar de su extraordinaria capacidad, estos sujetos presentan una inteligencia media. Los recuerdos les avasallan de manera involuntaria.

3 Es probable que el origen de su memoria superior se encuentre en la intensidad de sus conexiones cerebrales.

EN BREVE

La denominación **hipertimesia** proviene de la unión de los dos términos griegos: *hiper*, que significa «sobre, por encima de», y *timesis*, «recordar».

Junio

13

1998

21

1999

Inicio de la guerra del Golfo

Enero

16

1991

Bush es proclamado presidente de EE.UU.

Noviembre

7

2000

3

2005

Último vuelo del Concorde

Noviembre

26

2003

¿TE ACUERDAS CUANDO...?
La mayoría de nosotros no recordamos lo que hicimos tal día aleatorio de nuestra vida, aunque se tratara de una fecha histórica. Sin embargo, las personas con hipertimesia poseen una memoria autobiográfica detallada.

ISTOCKPHOTO / KINEMERO (*tortilla*); ISTOCKPHOTO / EDSTOCK (*George W. Bush*); ISTOCKPHOTO / FRANK WRIGHT (*tanque*); FOTOLIA / SANDRA CUNNINGHAM (*sol*); ISTOCKPHOTO / EDSTOCK (*Concorde*); COMPOSICIÓN: *GEHIRN UND GEIST*

En pruebas de memorización posteriores, los investigadores descubrieron que el cerebro de esta paciente escondía otros enigmas: era capaz de recordar palabras con la misma perfección que los eventos pretéritos. Reconocía 50 términos que le acababan de mostrar sin equivocarse. No obstante, obtuvo un resultado por debajo de la media en pruebas menos estructuradas, tal que recitar de memoria listados de palabras. En casa, reconoce, pierde a menudo las llaves; también se apunta muchas cosas del día a día para no olvidarse.

Al contrario de lo que podría pensarse, la inteligencia de Price se ajusta a la media de los mortales. Le cuestan sobre todo las pruebas relacionadas con las funciones ejecutivas: el pensamiento abstracto y la anticipación. Además, nunca obtuvo notas destacables durante su vida de estudiante; siempre necesitó esforzarse mucho, en especial para aprender de memoria poesías o datos históricos.

En 2006, McGaugh publicó por primera vez el caso de Jill Price. Para guardar el anonimato de la paciente, la nombró en su estudio con las iniciales «AJ». Poco después, Price reveló su identidad, explicó su historia en numerosos programas de televisión y escribió un libro sobre su vida y su asombrosa memoria. De este modo, se convirtió en la primera persona con hipertimesia estudiada, y también en la más conocida.

A pesar del sinnúmero de pruebas realizadas, los investigadores no han descubierto el porqué de su gran capacidad memorística. Al contrario que los trastornos de la memoria, la hipertimesia apenas se ha investigado. En todo caso, solo en individuos que usaban técnicas especiales para memorizar datos triviales (entre otros, mapas callejeros o el número pi con miles de decimales).

Esta desatención ha propiciado que no existan procedimientos estandarizados para estudiar individuos como Jill Price. Los investigadores que analizaron su extraordinaria retentiva usaron métodos ideados en un inicio para evaluar a pacientes con trastornos de la memoria.

¿Desarrollo anormal del cerebro?

Durante la investigación, los científicos se toparon a menudo con el efecto techo: los ejercicios resultaban demasiado fáciles para ella. Los resolvía sin llegar a sus límites de capacidad cognitiva; en muchas pruebas obtenía un resultado perfecto.

GETTY IMAGES / DAN TUFFS

UN CASO FAMOSO
Jill Price cuenta como la primera paciente con memoria autobiográfica superior estudiada.

McGaugh supuso por entonces que la habilidad intelectual de su singular paciente se debía a un desarrollo anormal del encéfalo.

A mediados de 2012, Brandon Ally, de la Universidad Vanderbilt de Nashville, y su equipo volvieron a plantearse el caso. Querían descubrir desde un punto de vista neurológico la característica que convierte en único el cerebro de personas como Price. Con ese fin estudiaron a un probando con habilidades similares. HK sufrió una retinopatía del prematuro, patología que le causó en su infancia la pérdida de visión. A pesar de ello, se acuerda de cada día de su vida desde que tenía 13 años.

Este joven veinteañero tampoco evoca los recuerdos, pues estos le invaden siempre de forma vívida y acompañados de múltiples sensaciones. Pero, a diferencia de Price, que ve cómo se suceden las memorias cual una película ante sus ojos, en el caso de HK predominan los ruidos, los olores y los sentimientos. Su cociente intelectual no es superior a la media, ni posee una mayor capacidad de retención; destaca solo por su memoria autobiográfica.

Para esclarecer las causas de este fenómeno, Ally y su equipo estudiaron el cerebro de HK mediante tomografía por resonancia magnética (TRM). En comparación con otros 30 varones jóvenes sin hipertimesia, presentaba menos sustancia gris y blanca, una característica que atribuyeron

EN BREVE

Las **funciones ejecutivas** califican los procesos mentales que sirven para la gestión y adaptación flexible del comportamiento humano. Entre estos destacan el control de impulsos, la planificación de acciones o la regulación de emociones.

a la enfermedad durante la infancia del paciente. En proporción, la amígdala derecha era un 20 por ciento mayor a la del resto de los probandos. No obstante, otras muchas áreas cerebrales bajo la corteza cerebral (los ganglios basales, entre ellas) mostraban un tamaño inferior.

Conexión intensiva para la memoria

El cerebro de HK revelaba otra peculiaridad: la conexión de la amígdala derecha con el hipocampo y otras regiones corticales y subcorticales era mayor de lo usual. La amígdala forma parte del sistema límbico; es responsable, sobre todo, de la gestión emocional de la información [*véase* «Sistema de recompensa», por Claudia Christine Wolf; MENTE Y CEREBRO n.º 61, 2013]. De esta manera, conecta los estímulos con las emociones (póngase el miedo), de modo que cualquier daño en esa región deterioraría la capacidad de la correspondiente emoción.

Price es capaz de enumerar en diez minutos todos los Domingos de Pascua entre 1980 y 2003

Debido al volumen acusado de la amígdala de HK y a su óptima conexión, Ally y sus colaboradores supusieron que esta región desempeñaba una función sobresaliente en las personas con memoria excepcional. De hecho, hace años que psicólogos y neurólogos conocen la importancia que las emociones ejercen en la capacidad de remembranza: recordamos mejor los acontecimientos con trascendencia emocional que los estímulos neutros.

Numerosos factores hablan en favor de que la amígdala de HK «carga» de emociones los recuerdos, con lo que les confiere una gran relevancia personal. Asimismo, parece que este sistema se encuentra hiperactivo en el joven, de modo que es capaz de procesar y almacenar la información con más eficiencia que otras personas.

No obstante, quedó sin resolverse si dichas conclusiones pueden extrapolarse a otros individuos con hipertimesia, ya que algunas de las diferencias neuronales observadas en HK podrían deberse a su ceguera temprana y, por consiguiente, a la adaptación de su cerebro a tal circunstancia.

McGaugh decidió continuar con su pesquisa. Con el fin de desarrollar un estudio de mayor calado, necesitaba identificar a más personas que poseyeran una memoria autobiográfica superior. Los probandos potenciales no faltaron.

Poco después de publicar su primer estudio en 2006, más de 100 personas que afirmaban poseer una memoria perfecta contactaron con el equipo. Los investigadores sometieron a los potenciales participantes a un filtraje inicial, que consistió en un cuestionario telefónico. Al final de la criba se

«Una memoria semántica excepcional»

Hans Markowitsch estudia junto con Angelica Staniloiu al paciente FK. Este sujeto con hipertimesia posee, además, una memoria semántica extraordinaria.

¿Por qué sospecha que FK tiene hipertimesia?

Existen numerosos indicios para ello. A los cinco años era capaz de enumerar la fecha de cumpleaños de muchos de sus familiares, incluyendo el día de la semana en el que caían. Además, percibe su habilidad como una carga, por lo que, a menudo, la oculta a los demás.

¿Cómo se manifiesta su memoria semántica excepcional?

Una vez le pregunté qué le venía a la cabeza al mencionarle dos números: el 49 y el 32. Sin pensarlo ni por un momento, respondió: «En 1749 nació Goethe; en 1832 murió en Weimar».

¿Qué diferencia a FK de otros sujetos con la misma capacidad memorística?

Ante todo, su inteligencia general. FK es superdotado. Más allá de esto, le considero uno de los casos más «normales». Las personas adquirimos en nuestra primera infancia el conocimiento del mundo; en cambio, la memoria autobiográfica no se desarrolla hasta los cuatro años. Por ello, sorprende que este desarrollo de la memoria funcione tan bien en personas que no poseen todavía fundamentos semánticos.

BIELEFELD UNIVERSITY, PRESS OFFICE

Hans Markowitsch
es profesor de psicología fisiológica en la Universidad de Bielefeld. En la actualidad también es miembro investigador del Colegio Científico Hanseático de Delmenhorst.

citó a diez del centenar de voluntarios para que se personaran en el laboratorio. Mediante tomografía por resonancia magnética iban a estudiar su memoria e inteligencia.

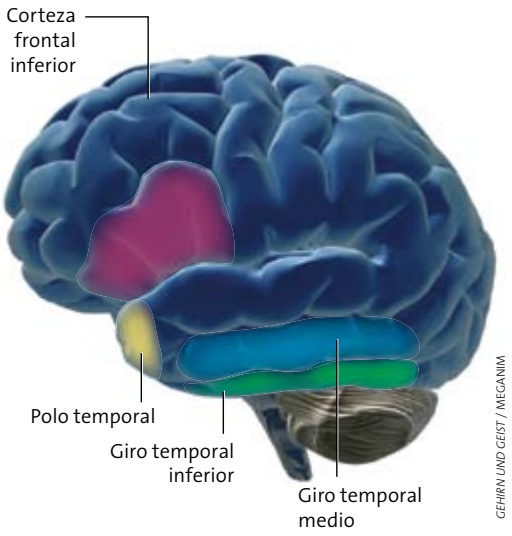
En cada exploración participaba, además, un grupo de control formado por personas con una capacidad memorística normal. Las pruebas cognitivas, en general, no diferían mucho de las que se llevaron a cabo entre el año 2000 y el 2006 con Jill Price. Se trataba de reconocer caras, recordar series de números y recitarlas al revés, dibujar imágenes abstractas de memoria y volver a explicar historias que habían escuchado de voz. Igual que Price, los sujetos con memoria autobiográfica superior obtuvieron en pocas pruebas mejores resultados que el grupo de control. En otras palabras, la mayoría de los ejercicios los realizaron de acuerdo con la media.

Ahora bien, llamó la atención que muchos de los sujetos investigados eran zurdos. Asimismo, en su gran mayoría tendían a presentar comportamientos obsesivos-compulsivos: algunos acumulaban objetos (CD o juguetes de la infancia) y los ordenaban siguiendo complicados principios; otros admitieron que evitaban tocar los pomos de las puertas o comer con los cubiertos de un restaurante por miedo a los gérmenes.

Elemento clave: polo temporal

En contraposición a los estudios de Ally, el equipo de McGaugh no encontró alteraciones en la amígdala de los probandos. Sin embargo, descubrieron diferencias con el grupo de control en un total de nueve regiones cerebrales. La mayoría de estas áreas se alojaban en el lóbulo temporal del telencéfalo, entre ellas, los giros inferior y temporal medial o el polo temporal. Estudios anteriores también señalan dichas regiones como determinantes para la hipertimesia.

Según Hans Markowitsch, de la Universidad de Bielefeld, no sorprende que el polo temporal desempeñe un papel importante en estos casos. «Aquí termina el fascículo unciforme, un haz de fibras nerviosas que conecta el lóbulo frontal con el lóbulo temporal, y que ejerce una función clave en la memoria autobiográfica. Existe un estudio de un paciente que padeció una lesión en el fascículo unciforme a causa de un accidente en bicicleta. A consecuencia del daño en esa zona, apenas era capaz de recordar episodios pasados de su vida. En cambio, la memoria semántica, es decir, su conocimiento del mundo, se hallaba, en su mayor parte, intacta.»



GEHIRN UND GEIST / MEGANIM

DIARIO CEREBRAL
Al recordar hechos vitales, se activan los giros temporal medio e inferior, así como la corteza frontal inferior. El polo temporal, alojado en un extremo del lóbulo temporal, podría ser un elemento clave en la memoria autobiográfica.

Junto con otras conexiones cerebrales, el fascículo unciforme aparecía especialmente desarrollado en los probandos de McGaugh. Puesto que su estudio comparaba personas con hipertimesia con un grupo de control, los resultados se estiman más fiables que los de Ally. Markowitsch también se muestra convencido: «Según estudios llevados a cabo con pacientes que presentaban amnesia, la conexión de las regiones frontales con el polo temporal resulta especialmente importante para la memoria autobiográfica. Incluso más que la amígdala y su conexión con el hipocampo».

Sin embargo, la búsqueda del origen de la hipertimesia no ha concluido todavía. McGaugh conoce los puntos débiles de su estudio, lo que le obliga a seguir investigando. Queda por demostrar si las alteraciones cerebrales que se han observado hasta ahora son el motivo de la extraordinaria capacidad o viceversa: el uso regular de una habilidad excepcional transforma el cerebro.

Para poder responder a esas incógnitas, McGaugh y su equipo prevén concentrar sus próximas investigaciones en niños con hipertimesia.

Muchos de los probandos con hipertimesia eran zurdos. También presentaban comportamientos compulsivos

Daniela Zeibig *es periodista científica especializada en ciencias de la vida y medicina.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 62

Para saber más

A case of unusual autobiographical remembering. E. S. Parker et al. en *Neurocase*, vol. 12, págs. 35-49, 2006.

A case of hyperthymesia: Rethinking the role of the amygdala in autobiographical memory. B. A. Ally et al. en *Neurocase* 10.1080/13554794.2011.654225, 2012.

Behavioral and neuroanatomical investigation of highly superior autobiographical memory (HSAM). A. K. R. LePort et al. en *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 98, págs. 78-92, 2012.

El síndrome de Korsakoff

Las personas que sufren el síndrome de Korsakoff muestran una pérdida grave de memoria. Para ellas, carecen de sentido el futuro, los proyectos, la historia personal o la capacidad de no permanecer bloqueado en el instante presente

PATRICK VERSTICHEL

EN SÍNTESIS

Amnesia episódica

1 A finales del siglo XIX, el médico ruso Sergei Korsakoff (1854-1900) describió por primera vez el síndrome que llevaría su nombre al observarla entre bebedores de vodka.

2 Años más tarde se relacionó esta patología, que afecta la memoria episódica, con la carencia de vitamina B1 debida al alcoholismo y a la malnutrición.

3 La falta de vitamina B1 destruye en el cerebro los cuerpos mamilares, lo que impide la activación normal del hipocampo cuando se trata de crear nuevos recuerdos.

Sé que esta mañana, cuando abra la puerta de la habitación 1037 del servicio de neurología, volveré a encontrarme con una situación difícil de creer. «¡Ah! Otra vez, alguien nuevo», exclamará el paciente desde la cama.

La escena se ha repetido en diez ocasiones. Aunque el diálogo se reitera, él cree siempre que es la primera vez:

—¿Hace mucho que está aquí?

—Un día o dos, no más. Va siendo hora de que vuelva a casa —contesta el señor F.

—Espere... ¿Dónde estamos?

—Vaya pregunta, pero, eh... al verlo vestido así, yo diría que... ¿en el hospital?

—Sí, así es. ¿Sabe qué día es hoy?

El señor F. se rasca la frente...

—Bueno, yo creo que debemos estar en verano.

—Sí, ¿de qué año?

—¿1999?

Le extiendo el periódico. El señor F. frunce el entrecejo. En la primera página se lee la fecha del 21 de julio de 2001.

—¿Qué broma es esta?—exclama.

Me llaman por teléfono y dejo al señor F. muy perplejo. Vuelvo minutos más tarde a su habitación.

—¡Ah! Otra vez, alguien nuevo —profiere—. ¡Hay tanta gente aquí!

Procuro no hacer las mismas preguntas, acompañadas de la entrega del periódico. No habrá novedad en las consabidas respuestas.

Un día sin fin

El señor F. es un paciente singular. Aunque viva diez veces seguidas un mismo suceso, será para él, de ahora en adelante, una experiencia nueva. Cada mañana se despierta en el hospital y se asombra de estar allí. Cada día encuentra la fecha en el periódico y se entristece, para olvidarse luego. A cada visita del personal, aunque observa a las mismas personas, las recibe como extraños; se presenta y, después, nombre y cara de los saludados se borran de su memoria hasta la ronda siguiente. Es como si su vida se hubiera detenido en el verano de 1999. El médico no se escapa al desvanecimiento universal de sus recuerdos. Dos o tres veces a la semana visito a este hombre, que actúa como si fuera nuestro primer encuentro. Ninguna traza de mi nombre, de mi aspecto, nada de lo que hemos hablado ha dejado la menor huella en su memoria. Hace un año y medio que el señor F. está en la habitación 1037.

El olvido permanente del señor F. parece, a primera vista, total y absoluto. No puede, por ejemplo, retener durante más de un minuto una información que se le ha trasmitido por vía oral o escrita. Esta amnesia evoca la de ciertos pacientes que sufren la enfermedad de Alzheimer, que olvidan de inmediato lo que se les acaba de decir y que plantean sin cesar las mismas preguntas. Sin embargo, dejando aparte algunas semejanzas, el problema del señor F. es muy diferente. En su caso, la amnesia apareció de repente, hace año y medio. El señor F., soltero, era técnico de mantenimiento y tenía una arraigada inclinación por la bebida. Bebía con desmesura y prescindía a menudo de la comida. Hasta que cierto día pierde el equilibrio, empieza a ver doble y su mente comienza a desvariar. Llega al hospital en un estado de confusión mental. Un análisis de sangre fue suficiente para emitir un diagnóstico: carencia grave de vitamina B1. Unas perfusiones de esta sustancia le devolverían la vista y el equilibrio, pero había perdido para siempre la memoria. Padecía el síndrome de Korsakoff.

GEHIRN UND GEIST / MORITZ VAHRMEYER

HUELLAS QUE SE BORRAN
Quienes padecen el síndrome de Korsakoff olvidan a los pocos minutos sus experiencias cotidianas. Viven encerrados en un angosto presente.

Carencia de vitamina B1

Sergei Korsakoff (1854-1900) describió el síndrome que llevaría su apellido a finales del siglo XIX. El médico ruso había observado la enfermedad entre los bebedores de vodka. Años más tarde se estableció una relación entre dicha amnesia y la carencia de vitamina B1, o tiamina, inducida por el alcohol y la malnutrición. En general, tras una fase aguda en la que se asocian confusión mental, parálisis de los nervios motores de los ojos y pérdida del equilibrio y de la coordinación de los movimientos, los pacientes salen de ese estado con una amnesia completa.

En adelante no fijarán ya nada en su memoria. Con mucha frecuencia, la amnesia afecta incluso a los hechos que precedieron a la crisis aguda. Puede suceder también que al sujeto se le borren todos los recuerdos correspondientes a un período de años o decenios. Se sume en un pasado más o menos lejano, en el que permanece prisionero por un tiempo indefinido; el olvido le impide modificar sus impresiones en función de los datos del entorno.

El neurólogo y escritor Olivier Sacks evoca en su libro *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero* el caso de un hombre de 49 años que pensaba tener todavía 19 y se creía aún radiotelegrafista del ejército norteamericano. Cada mañana se sobresaltaba de miedo al mirarse en el espejo y descubrirse mucho más viejo que la imagen de sí mismo que guardaba en su memoria. Otros pacientes olvidan que han cambiado de profesión, que se han casado o que han tenido hijos.

La memoria dentro de un dedal

Las lesiones cerebrales de quienes padecen el síndrome de Korsakoff se analizan en el examen post mórtem o con técnicas de formación de imágenes, como la resonancia magnética nuclear (RMN), *in vivo*. Las lesiones afectan sobre todo a ciertas estructuras, pequeñas y alojadas a ambos lados de la región media del cerebro: los cuerpos mamilares. El volumen total de las zonas dañadas no supera el medio centímetro cúbico de materia gris. No obstante, muchos otros enfermos presentan, por

El neurólogo Oliver Sacks habla en su libro *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero* de un paciente que estaba convencido de que tenía diecinueve años y acababa de servir en el ejército durante la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, se quedaba espantado cuando el espejo le mostraba su verdadera edad: ¡tenía 49 años!

El hombre que confundió a su mujer con un sombrero. Oliver Sacks. Editorial Anagrama

¿SABÍA USTED QUE...?

En Australia, donde antaño la frecuencia del síndrome de Korsakoff era la más elevada (a causa del alcoholismo provocado por la cerveza), el enriquecimiento obligatorio con vitamina B1 de la harina industrial ha hecho que el número de casos disminuya a la mitad. Esta vitamina es esencial para el funcionamiento de las neuronas y, en particular, las de los cuerpos mamilares, que son cruciales para la creación de los recuerdos de la vida.

diferentes razones, lesiones cerebrales mucho más importantes sin volverse amnésicos.

Para entender la razón de esta singular amnesia, resultado de lesiones reducidas, hay que conocer cómo los cuerpos mamilares se integran en los circuitos de la memoria. Se sabe que la memorización de los hechos sigue una secuencia precisa. Las informaciones entran por el hipocampo (así llamado en razón de su parecido con el caballito de mar), que se encuentra en la zona interna de los lóbulos temporales. Todas las informaciones recibidas por el cerebro mientras ocurre algo se dirigen al hipocampo, que se activa entonces según una configuración neuronal característica del acontecimiento, lo que constituye una especie de código de almacenamiento y de recordatorio del mismo. El propio hipocampo está conectado a los cuerpos mamilares, al tálamo y a la circunvolución cingular, creando un bucle o circuito de Papez. Se debe al neuroanatomista norteamericano James Papez (1883-1958) la identificación del circuito en cuestión.

Todos los elementos del bucle son indispensables para la fijación de los recuerdos a largo plazo. Cualquier tipo de destrucción del hipocampo, por infección, traumatismo, accidente cerebrovascular, o por enfermedad de Alzheimer, da lugar a una amnesia grave. En el síndrome de Korsakoff, resultado de una carencia de tiamina, la amnesia es idéntica, con la diferencia de que el hipocampo sigue intacto. En este síndrome, son los cuerpos mamilares, estructuras clave del circuito de Papez, los que están destruidos debido al déficit de vitamina B1.

Se desconoce por qué una carencia de esa vitamina destruye las neuronas de los cuerpos mamilares y de otras estructuras cerebrales. La vitamina B1 es necesaria para el funcionamiento de las neuronas. Pero ¿por qué algunas de estas células mueren en caso de carencia y otras no? Lo ignoramos. En cualquier caso, las técnicas actuales de formación de imágenes han permitido mostrar que la destrucción de los cuerpos mamilares impide la activación normal del hipocampo cuando se trata de crear nuevos recuerdos.

¿Qué le ocurre a un sujeto cuando se le arruinan los cuerpos mamilares? Mantiene su capacidad de percibir el momento presente, gracias a las zonas cerebrales cuya función es independiente del circuito de Papez. Sin embargo, ese instante presente es barrido para siempre por las sensaciones siguientes: las zonas sensoriales no pueden guardar mucho tiempo en la memoria el contenido de las sensaciones y, en ausencia del circuito de Papez, no se inscriben en la historia a largo plazo del individuo. Se borran automáticamente tras unos instantes... De este modo, toda lesión en un punto cualquiera del susodicho circuito puede producir un síndrome de tipo Korsakoff.

Los pacientes afectados por el síndrome de Korsakoff lo olvidan todo. O es al menos la impresión que dan; pero si abordamos la cuestión con mayor detenimiento, nos percatamos de que siguen recordando su nombre, el de sus padres, qué es un perro o un tractor, cómo se usa un tenedor o cómo se conduce un coche. Es decir, que el circuito de Papez solo interviene en determinado tipo de memoria: la memoria episódica o de las experiencias vividas, que concierne directamente al individuo y se sitúa en el tiempo y en el espacio.

Montar en bicicleta no se olvida

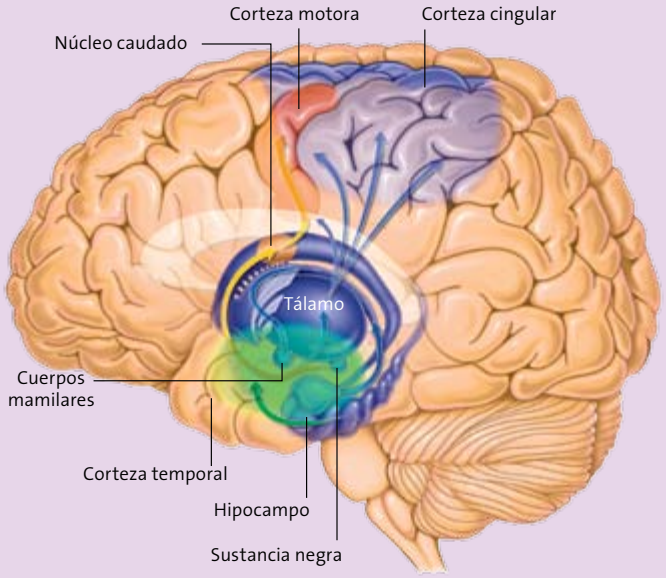
Los conocimientos sobre el mundo que nos rodea, o la memoria semántica, no se resienten. Los pacientes reconocen el entorno y comprenden el significado de las palabras. Esta memoria depende de otras regiones cerebrales que se alojan en la cara externa de los lóbulos temporales. Parece ser que las informaciones de carácter semántico no necesitan el bucle complejo de Papez para mantener su integridad. Están separadas de todo contexto espacio-temporal. Acontece así también con la memoria procedimental, la que nos permite aprender a montar en bicicleta, por poner un ejemplo. Este tipo de memoria, al igual que la semántica, se halla disociada de todo contexto espacio-temporal y es por lo que los pacientes que padecen el síndrome de Korsakoff no olvidan ciertos ejercicios como esquiar, conducir o tocar un instrumento musical.

En la memoria procedimental se activan estructuras de regiones profundas del cerebro que se conectan a zonas motoras, como la sustancia negra, el núcleo caudado o el núcleo lenticular, que gobiernan los aprendizajes motores. Ni la memoria procedimental ni la memoria semántica están asociadas a un momento dado en el tiempo o a un lugar en particular. De este modo sabemos montar en bicicleta sin que sea necesario acordarse ni en qué fecha precisa, ni dónde se aprendió a hacerlo.

El síndrome de Korsakoff, aun siendo tan lamentable para quienes lo padecen, sirvió de cata-

Tres sistemas de memoria a largo plazo coexisten en el cerebro

El sistema de memoria episódica (*azul*), que permite acordarse del nombre del restaurante donde se cenó la víspera, une el hipocampo a los cuerpos mamilares, al tálamo y a la corteza cingular. El circuito de la memoria semántica (*verde, solo se representa una parte del circuito*), que conecta el hipocampo a la corteza temporal, está intacto y el paciente conoce el significado de las palabras. El circuito de la memoria procedimental (*naranja, solo una parte del circuito está representada*) une la sustancia negra al núcleo caudado y a la corteza motora. Esta vía permite aprender nuevos gestos (jugar al *ping-pong*...) y tampoco se encuentra afectado. En el paciente descrito en el artículo, los cuerpos mamilares se hallan destruidos y el circuito de la memoria episódica, interrumpido; nunca memorizará nueva información.



DELPHINE BAILLY

pulta para el gran avance de nuestros conocimientos sobre la memoria humana; puso de manifiesto que está formada por diversos componentes y que hay varias regiones dedicadas al funcionamiento de la memoria.

Uno de los hechos más fascinantes del síndrome de Korsakoff estriba en la capacidad demostrada por los enfermos que la padecen de aprender comportamientos nuevos, pese a su olvido inmediato. En el marco de la memoria procedimental, estos pacientes pueden adquirir competencias particulares como la lectura y la escritura especular, o incluso se les puede enseñar a jugar al tenis. Cada vez que lo intentan, declaran que nunca en su vida han realizado este ejercicio, pero sus resultados mejoran de día en día. También pueden aprender a orientarse en lugares nuevos.

Cierto paciente del médico y psicólogo suizo Édouard Claparède (1873-1940), quien llevaba interno en la clínica psiquiátrica diez años, conseguía llegar sin dificultad al cuarto de baño, aun diciendo que no conocía dónde se encontraban; había aprendido el camino para llegar, pero no podía acordarse de dónde ni cuándo. En el caso de otra paciente, Claparède había puesto de manifiesto una suerte de memoria emocional mediante un experimento curioso. Un día, oculta una aguja en la palma de su mano y después se la estrecha a una paciente, que recibe un pinchazo doloroso. Cuando, más tarde, la mujer había olvidado el incidente, se negaba a darle de nuevo la mano al médico. Ella no se acordaba del percance, pero había interiorizado el dolor asociado al apretón de manos.

Todos estos aprendizajes, que se inscriben en el ámbito motor, emocional, espacial o incluso verbal, se desarrollan en el registro inconsciente. El paciente dispone de ciertas informaciones y habilidades técnicas, que puede usar de manera juiciosa, aunque sin tomar conciencia de ello. Por el contrario, la memoria episódica, la afectada en el síndrome de Korsakoff, es por encima de todo una memoria explícita, de la que uno tiene consciencia.

No obstante su interés para el progreso de las neurociencias, lo duro del caso es que no hay cura para las personas que sufren esta patología. No existe forma de hacer funcionales las estructuras hipocámpicas de estos enfermos. El señor F. no escapará a esta triste suerte y continuará amnésico hasta el fin de sus días. No podrá vivir fuera de un centro especializado, tendrá siempre 42 años en su cabeza y guardará la impresión, repitiendo en cada instante los mismos gestos en los mismos sitios, de vivir en alguna parte hacia la mitad del verano de 1999...

Patrick Verstichel *es neurólogo en el Centro Hospitalario Comarcal de Créteil.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 37

Para saber más

Syndrome amnesique de Korsakoff. P. Verstichel en *La Presse Médicale*, vol. 30, págs. 1670-1676, 2000.

El marinero perdido. O. Sacks en *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero.* Ed. Anagrama, 2004.

Functional MRI study of diencephalic amnesia in Wernicke-Korsakoff syndrome. M. Caulo et al. en *Brain*, vol. 128, págs. 1584-1594, 2005.

El interés de memorizar

Datos que antaño guardábamos en la memoria (números de teléfono, rutas, citas o cálculos) se transfieren ahora a soportes electrónicos o informáticos, ya sean ordenadores, teléfonos móviles o GPS. No son despreciables las consecuencias potenciales de esta «desmemorización» del cerebro

ROBERT JAFFARD

EN SÍNTESIS

Adaptada a las circunstancias

1 La memorización e interiorización de datos múltiples sobre nuestras vidas y conocimientos pueden compensar ciertos efectos nocivos, debidos, por ejemplo, al envejecimiento o a ciertas enfermedades.

2 No existe una relación sistemática entre una enfermedad (o una lesión cerebral) y sus manifestaciones clínicas; ciertas personas presentan degeneración neuronal, pero siguen viviendo y razonando con corrección.

3 La práctica reiterada de actividades o de aprendizaje aumenta el volumen de la sustancia gris y, en algunos casos, de su densidad. Tal aumento, que se registra en regiones cerebrales precisas, es proporcional a la duración de la práctica de las actividades o de la maestría adquirida.

Es tan simple... Se acabó el aprender de memoria los números de teléfono, el móvil los almacena de inmediato; se acabaron los cálculos complejos que memorizar, las calculadoras dan el resultado en una fracción de segundo. Se acabaron las lecciones de historia que aprender y recitar; Wikipedia e Internet nos proporcionan esa información en un solo clic... Se acabó el despliegue incómodo de mapas en busca de las rutas más adecuadas: el GPS lo hace por nosotros.

Se confía cada vez más nuestra memoria a soportes diferentes y, cada vez menos, a nuestro cerebro. Las calculadoras, el GPS, el móvil e Internet son solo algunos de los ejemplos. Ahora, nuestras máquinas se encargan de todo aquello que las generaciones anteriores aprendían de memoria. ¿Cuáles serán las consecuencias de tales cambios?

Se advertía ya en el *Fedro* de Platón sobre el riesgo que conlleva semejante externalización de la memoria. Se presenta como un remedio —el Pharmakon— para el fallo de la memoria: «Pues este invento que exime a los hombres de utilizar su memoria dará lugar al olvido... Es desde fuera [...] y no desde dentro, gracias a ellos mismos que recordarán las cosas [...] Se creerán competentes [...] mientras que serán incompetentes».

La capacidad de utilizar los conocimientos y de combinarlos de formas múltiples para hacérnoslos inteligibles pasa por la apropiación de los datos. Es más, una parte importante del «trabajo» efectuado sobre esos conocimientos se realiza de manera no consciente (en particular, durante el sueño), como lo sugieren investigaciones sobre el fenómeno de comprensión repentina (capacidad intuitiva para descubrir de golpe la solución de determinados problemas). Este fenómeno se hallaría en el origen de numerosos descubrimientos científicos.

Según el filósofo norteamericano Peter Carruthers, «para pensar, para crear, el hombre necesita la máquina mnémica, instrumento mental que genera todos los productos del espíritu». La memoria externalizada, digitalizada, reviste palmario interés para aliviar a esa «máquina mnémica» de un contenido excesivo y para «asegurarla», puesto que la duración del contenido digitalizado es ilimitada (ausencia de olvido), no sufre ninguna deformación (es fiel, no está sujeta a la deriva selectiva) y su estabilidad es permanente (se puede recuperar en todo momento). La cuestión estriba en saber hasta qué límite es conveniente aligerar la memoria y transferir los datos a soportes externos.

Mostraremos aquí que la memoria es un ingrediente fundamental del pensamiento, de la creatividad, de la proyección en el futuro. Además, puede proteger al cerebro contra el declive asociado a la edad o a las enfermedades que a veces la acompañan. Cultivar la memoria favorecerá su salud mental y enriquecerá su mundo interior.

Necesaria para el pensamiento

Uno de los fundamentos principales de la neurociencia del comportamiento se basa en la modificación, por la experiencia, de la estructura del

cerebro, mucho tiempo después de que haya terminado su desarrollo. En sus *Principios de psicología* (1890), el filósofo y psicólogo William James consideraba que la memoria se apoyaba en las vías cerebrales. «Su excelencia en un individuo determinado depende en parte del número y en parte de la persistencia de esas vías.» Y añadía que, si «la persistencia de esas vías es una propiedad fisiológica del tejido nervioso, su número está asociado a la experiencia mental»; esta última consiste en «asociar la mayor cantidad de hechos posibles a un hecho determinado».

Se entrevé en esas líneas la idea según la cual el número de vías nerviosas, que depende de una «reflexión profunda (del sujeto) sobre sus propias experiencias», puede compensar o limitar los deletéreos efectos de las alteraciones fisiológicas.

Trasladándolo al caso que nos interesa, esto significa que la memorización e interiorización de datos múltiples sobre nuestro pasado y nuestra vida, nuestros conocimientos, pueden compensar ciertos efectos nocivos: los debidos al envejecimiento o a ciertas enfermedades, entre otros.

Santiago Ramón y Cajal, premio Nobel de medicina en 1906, admitía que la arquitectura del sistema nervioso no era inmutable y que la «gimnasia cerebral» podía modificar y multiplicar las conexiones entre las neuronas (las sinapsis) y, con ello, aumentar las capacidades del cerebro.

Estimulado por los medios enriquecidos

En 1948, Donald Hebb, considerado padre de la neuropsicología, enunció las hipótesis relativas al refuerzo de estas conexiones mientras se formaban las marcas mnésicas cerebrales. Es más, midió los efectos de dichas «estimulaciones cerebrales». Hebb hospedó durante algunas semanas a una colonia de ratas a las que dejó en libertad en su propia casa y observó que la exposición a ese ambiente, más rico y variado que el de las jaulas de su laboratorio, facilitaba de forma duradera la capacidad de los animales para resolver ciertas tareas, entre estas, salir de un laberinto.

En un entorno enriquecido, las ratas deben hacer funcionar más la memoria espacial y registrar mentalmente más cosas que en un ambiente empobrecido. Por consiguiente, además de los efectos específicos que postuló William James, la gimnasia (o la estimulación) cerebral es un medio para mejorar el conjunto del funcionamiento cogniti-

ISTOCKPHOTO / TATIANA BELOVA

SABER DE CARRERILLA
¿Es útil para los niños aprender de memoria poemas o las tablas de multiplicar? Según la neurociencia, la memorización descarga las funciones cognitivas superiores, «muscula» el cerebro, favorece la innovación y protegerá ulteriormente contra el paso del tiempo.

La reserva cerebral y cognitiva permite que un cerebro deteriorado logre desplegar las capacidades de razonamiento o memoria

ISTOCKPHOTO / TAMARA BAUER

ROEDORES DESPIERTOS
Cuando se disponen ratones en ambientes enriquecidos (que contienen diversos objetos coloreados, ruedas y túneles), su cerebro se estimula ante tamaña variedad y son más aptos para resolver tareas, en particular las de orientación espacial o de memorización.

vo, en el que se incluye la capacidad de aprender y memorizar. ¿Cuáles son, pues, los mecanismos cerebrales susceptibles de explicar estos fenómenos? ¿Cómo pueden limitar los efectos nocivos del envejecimiento o de ciertas enfermedades neurodegenerativas?

A raíz de los estudios de Hebb, en los años sesenta se aborda el análisis sistemático de los efectos celulares, moleculares y del comportamiento sobre la continua exposición a ambientes estimulantes. En esos estudios, que suscitan en la actualidad un creciente interés, ratas o ratones se disponen en jaulas grandes donde se privilegian las interacciones sociales, las estimulaciones sensoriales y motrices, junto con la oportunidad de aprender en su sentido más amplio.

Tales aprendizajes incluyen la representación del espacio (sentido de la orientación), el conocimiento de la posición de diferentes objetos dentro de ese espacio, el reconocimiento de los objetos (su posición o sus propiedades pueden ser modificadas) y la adquisición de capacidades motrices (superar obstáculos, accionar palancas, etcétera).

Los trabajos realizados en Berkeley en los años sesenta demostraron que la exposición a un entorno rico daba lugar a un aumento del peso y del espesor de la corteza cerebral. Más tarde, se mostró que tal enriquecimiento modificaba la morfología de las neuronas, el número y la superficie de sus interacciones al nivel de las sinapsis, la expresión de los receptores de membrana indispensables para cambiar la eficacia de esas sinapsis. Y estimulaba el crecimiento de nuevas neuronas en el hipocampo.

Al mismo tiempo, como subrayara Hebb, los ambientes enriquecidos facilitaban las capacidades de aprendizaje en numerosas ocasiones, en particular, las más complejas. Los efectos de ambientes enriquecidos se hallaban asociados en potencia a numerosos factores.

Ciertos estudios han evaluado las consecuencias de experiencias sensoriales más selectivas o de ciertos aprendizajes precisos intensivos, y han establecido que el tamaño de una estructura cerebral dedicada a una función concreta no constituye un hecho inmutable, sino dinámico y modificado de manera continua por la experiencia. De ese modo, en el mono y en el hombre, la superficie cortical que se atribuye a la representación de estimulaciones táctiles, auditivas o visuales se modifica en proporción a su utilización.

La noción de reserva cognitiva

En trabajos más recientes realizados en ratas, se ha observado que el volumen relativo de estructuras cerebrales responsables de conductas apetitivas (el animal es atraído por un objeto o congénere) y aversivas (el animal evita un objeto o un congénere) se modifica en función del ambiente (agradable o desagradable) al que el animal ha estado expuesto.

La experiencia o la práctica es también necesaria a veces para el desarrollo de ciertas características neuroanatómicas y las aptitudes asociadas. Algunas especies aviares que depositan sus alimentos en numerosos lugares de los que se acuerdan con precisión poseen un hipocampo más voluminoso que las que no tienen este comportamiento. Es más, esa diferencia solo aparece si han tenido la oportunidad de practicar el ejercicio en cuestión.

En los animales, se considera en general que los efectos positivos del ambiente enriquecido sobre la plasticidad cerebral compensan los efectos negativos del envejecimiento, y explican la atenuación (incluso la supresión) de las disfunciones cognitivas asociadas a la edad. Asimismo, en ciertos animales modificados genéticamente y que presentan enfermedades cercanas a la de Huntington o al alzhéimer se remarca que la exposición en ambientes enriquecidos retrasa la aparición y la evolución de los síntomas motores o cognitivos del trastorno, en particular en los dominios del aprendizaje y la memoria.

No obstante, la eficacia de un ambiente enriquecido no se funda solo en su capacidad para corregir las alteraciones celulares y moleculares directamente responsables de tal o cual disfunción, sino que puede basarse en compensaciones funcionales: pensemos en la formación de nuevas neuronas (neurogénesis), de nuevas conexiones o en la utilización alternativa de ciertos receptores neuronales para modular la eficacia de estas conexiones. De esta manera, parece que, en el caso en el que los receptores neuronales del glutamato NMDA decae, otros receptores (los metabotrópicos) toman el relevo.

Los datos aducidos contribuyen a respaldar el concepto de reserva cerebral y cognitiva, según la cual el cerebro puede sufrir degradaciones que no le impiden desplegar las capacidades de razonamiento o de memoria, puesto que dispone de reservas. No existe una relación sistemática entre una enferme-

dad (o una lesión cerebral) y sus manifestaciones clínicas; ciertas personas presentan una degeneración neuronal, pero siguen viviendo y razonando con corrección.

¿Cómo explicarlo? Parece que determinados factores, en particular el nivel de estudios y de actividad profesional, las relaciones sociales e incluso el tipo de actividad realizada durante el tiempo libre (análogos a los medios enriquecidos evocados con anterioridad), al alimentar esta reserva, permiten que las capacidades cognitivas resistan al envejecimiento o a algunas enfermedades neurodegenerativas. Así pues, un aumento del número de sinapsis y de circuitos revelará el umbral a partir del cual una lesión desencadena un déficit.

Además, intervendrán mecanismos más «dinámicos» en los que el cerebro compensa activamente los daños que ha sufrido. De hecho, para obtener un resultado determinado, la persona activaría en menor grado los circuitos neuronales implicados, o utilizaría otras estrategias y otros circuitos cerebrales.

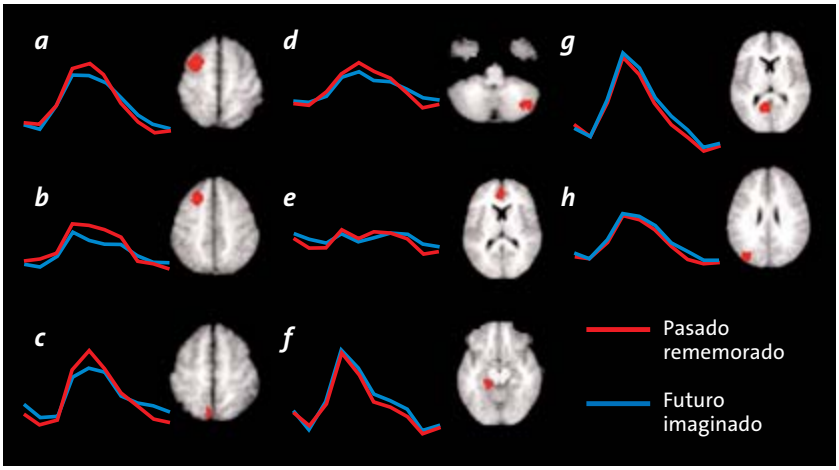
La reserva cognitiva se crea, sobre todo, gracias al funcionamiento de la memoria y de las funciones mentales. Varios estudios revelan que el entrenamiento mental aumenta el volumen y la densidad de la sustancia gris, y permite al cerebro funcionar tan bien como siempre utilizando ciertos circuitos neuronales de manera menos intensiva.

En primer lugar, la práctica reiterada de actividades o de aprendizaje, así la música, conlleva un aumento del volumen de la sustancia gris y, en algunos casos, de su densidad. Este aumento, que se registra en regiones cerebrales precisas, es proporcional a la duración de la práctica de las actividades o de la maestría adquirida. Por ese motivo, la elaboración mental y la ejecución de trayectos en los taxistas, y la adquisición de un volumen importante de informaciones abstractas en los estudiantes de medicina, conducen, en ambos casos, a un aumento del volumen del hipocampo. En cambio, en los grandes matemáticos se nota más bien un aumento de la densidad de la sustancia gris de los lóbulos parietales inferiores, que es proporcional a la práctica.

En los adolescentes, el número de palabras del vocabulario asimiladas, al igual que el dominio —y la precocidad del aprendizaje— de una segunda lengua se correlacionan con la densidad de la sustancia gris de las regiones situadas en la corteza parietal inferior (en particular, el giro supramarginal). Además, la mayoría, si no todos los entrenamientos —que van desde el aprendizaje motor hasta los ejercicios de memoria operativa—, se traducen en una baja actividad de las regiones cerebrales frontales y parietales, que están en la base de la atención y del control consciente. Asociado a una mejora en las ejecuciones, este descenso de la actividad reflejará un aumento del rendimiento neuronal y de la «reserva» de atención disponible.

La ganancia en eficacia funcional que se obtiene gracias al entrenamiento resulta con toda probabilidad de una mejor coordinación funcional entre las regiones implicadas, asociadas a las modificaciones de su conectividad. Por fin, numerosos datos experimentales y clínicos muestran que el daño experimentado por ciertas regiones cerebrales puede ser compensado por el reclutamiento de otras regiones, o que las áreas inutilizadas (la corteza visual en los ciegos) pueden reciclarse y realizar otras funciones (la localización de fuentes sonoras).

No obstante, los mecanismos indicados no se limitan a preservar las funciones cognitivas en el caso de daño cerebral. Desempeñan una función determinante sobre la capacidad de aprender y de memorizar. Por ejemplo, las competencias adquiridas en el dominio de la navegación espacial por un taxista londinense no son específicas para esta ciudad, sino que son transferibles a todo ambiente real o virtual. Todavía más sorprendente, la práctica intensiva de un instrumento musical conlleva el desarrollo de circuitos cerebrales que, reclutados junto con los circuitos clásicos, proporcionarán a los músicos una mayor habilidad en la manipulación mental de objetos tridimensionales.



DE «NEURAL SUBSTRATES OF ENVISIONING THE FUTURE», K. K. SZPUNAR ET AL. EN *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE USA*, 2007

ACTIVIDAD NEURONAL
En los individuos que imaginan escenas de su futuro se activan las mismas zonas del cerebro que cuando recuerdan acontecimientos de su pasado. Ciertas zonas (*a-d*) tienen una actividad ligeramente superior cuando se imagina el futuro, mientras que otras (*e-h*) presentan una actividad similar.

Factores como el nivel de estudios y las relaciones sociales ayudan a que las habilidades cognitivas resistan al envejecimiento

Numerosos datos muestran que los beneficios de practicar música para los niños y los adolescentes son transferibles a aptitudes no musicales, como la memoria verbal.

Fortalecer la sustancia gris

Por último, el aumento de la «reserva atencional» producida por la práctica regular de crucigramas o de juegos de memorización parece constituir una etapa crucial en el desarrollo de ciertas aptitudes cognitivas.

A medida que un niño aprende a sumar o a multiplicar, le resulta cada vez más fácil y automático. En su cerebro, ciertas áreas prefrontales (parte delantera del cerebro) disminuyen la actividad, mientras que zonas más posteriores las reemplazan. Al automatizar la tarea, el niño consigue que sus zonas prefrontales vuelvan a estar disponibles para pasar a tareas más complejas; por ejemplo, el cálculo mental que requiere conservar temporalmente las informaciones en la cabeza para manipularlas con la mente. En ese contexto, la memorización previa de resultados (resolución, cálculos) simples es indispensable para la progresión cognitiva del niño.

Hasta aquí hemos considerado la memoria como un sistema que posibilita la utilización, en el presente, de conocimientos adquiridos en el pasado. O bien como el recuerdo presente de un acontecimiento vivido con anterioridad; un recuerdo que descansa sobre lo que se denomina un «viaje mental» hacia el pasado.

Hemos mostrado por qué es el «trabajo mental» realizado sobre el contenido de esta memoria el que garantiza su eficacia y resistencia. Sin embargo, una memoria eficaz no es una memoria «fotográfica» en el sentido que lo es una memoria externalizada. El interés de nuestra memoria estriba en su imperfección; podemos, cierto, recitar poemas, máximas, direcciones, teléfonos que aprendidos de memoria y utilizados con frecuencia, devienen automatismos. Pero esta memoria «perfecta» tiene un defecto: es rígida.

Hay, en efecto, un interés fundamental en poder transformar los recuerdos. Se trata de la capacidad de viajar no solo en el pasado sino también en el futuro. Hablamos de una de las cualidades más extraordinarias de los humanos, y de las más poderosas en términos de adaptación, puesto que somos capaces de imaginar cómo será el futuro, antes de comprometerlo con decisiones.

Es más, la capacidad de viajar en el futuro presupone crear las escenas ficticias a partir de los recuerdos disponibles. Por lo tanto, los recuerdos deben ser maleables, para poder «remendarlos», ponerlos uno tras otro, en una trama nueva. No copiar de nuevo en el futuro lo que ya existe en las «grabaciones perfectas» no está, desde luego, desprovisto de valor adaptativo. Es, sin embargo, la negación de la imaginación y de la creatividad.

Se ha demostrado que la memoria del pasado (retrospectiva) y la del futuro (prospectiva) constituyen las dos caras del mismo proceso. La actitud para construir escenarios coherentes, detallados y personales se asocia con la memoria autobiográfica, que, cuando falla, solo permite construcciones empobrecidas, impersonales, hechas de trivialidades y generalidades.

Los estudios neurológicos realizados con técnicas de imagen muestran que las estructuras cerebrales activadas cuando se imagina el propio futuro son, en gran parte, las mismas que las puestas en juego cuando se recuerda un hecho del pasado.

Esa red cerebral desempeña un papel central en otras situaciones que comprenden simulaciones mentales. Imaginar los acontecimientos del futuro, cambiar de opinión e identificarse con las emociones de otro constituyen tantas formas de proyección que, con fundamento en nuestra memoria autobiográfica y canalizadas por nuestros conocimientos generales, se apoyarán sobre el mismo circuito.

El acto de memorizar las informaciones relacionadas con nuestro pasado, con el mundo exterior, con las nociones aprendidas constituye un bagaje mental que permite al cerebro no solo permanecer más tiempo saludable, sino también llegar a ser más ágil e imaginativo, e incluso más creador. Mientras mantengamos la curiosidad, es mejor, siguiendo a Platón, impregnarnos de lo que nos rodea —aun cuando sea con un gran esfuerzo— que desembarazarnos demasiado pronto de la información ambiente para confiarla a soportes digitales. Un reto que deberán afrontar las próximas generaciones.

Robert Jaffard *es profesor emérito de la Universidad de Burdeos I.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 43

Para saber más

Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. A. M. C. Kelly et al. en *Cerebral Cortex*, vol. 15, págs. 1089-1102, 2005.

Le cerveau, cet artiste. V. Ramachandran. Eyrolles, 2005.

Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. J. Nithianantharajah et al. en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 7, págs. 697-709, 2006.

Remembering the past to imagine the future: The prospective brain. D. L. Schacter et al. en *Nature* Reviews Neuroscience, vol. 8, págs. 657-661, 2007.

En nuestro archivo

El aprendizaje transforma el cerebro. Jan Schloz y Miriam Klein en *MyC* n.º 51, 2011.

Accede a la HEMEROTECA DIGITAL

TODAS LAS REVISTAS DESDE 1990

Suscríbete y accede a todos los artículos

PAPEL
Elige la modalidad mixta y recibirás también las revistas impresas correspondientes al período de suscripción

ARCHIVO
Encuentra toda la información sobre el desarrollo de la ciencia y la tecnología durante los últimos 25 años

DIGITAL
Accede desde cualquier ordenador o tableta al PDF de más de 8000 artículos elaborados por expertos

www.investigacionyciencia.es

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Importancia de la novedad en el aprendizaje y la memoria

Cuando nos enfrentamos a lo desconocido, el cerebro se ocupa de que percibamos mejor no solo la novedad, sino también las circunstancias que la rodean. Los pedagogos saben sacar provecho de esta información

DANIELA FENKER Y HARTMUT SCHÜTZE

FOTOLIA / GIORDANO AITA

Todos los días el mismo camino al trabajo con el mismo vehículo, por las mismas calles y por los mismos cruces con idénticas rotondas. Sin embargo, esta mañana ha ocurrido algo diferente: ¡acaba de ver pastar a una vaca en la rotonda! Tan solo los sonidos repetidos del claxon de los coches que le siguen le recuerdan que debe continuar circulando.

Esta sorpresa en su viaje matutino al trabajo la continuará recordando largo tiempo, incluidas las circunstancias: el sol brillaba, en la radio del vehículo sonaba *We are the champions*, los narcisos de la rotonda florecían, etcétera. En cambio, se habrá olvidado de todas las veces anteriores que circuló por esa rotonda.

Los psicólogos saben desde hace tiempo que, cuando vivimos una situación nueva en un contexto por lo demás conocido, el acontecimiento arraiga mejor en la memoria. ¿Por qué? Son multitud las regiones cerebrales que intervienen en el descubrimiento, la elaboración y el almacenamiento de las nuevas impresiones sensoriales. Una de las más importantes es el hipocampo, situado en la cara inferointerna del lóbulo temporal. Asimismo, participan otras regiones del mesencéfalo, como la sustancia negra y el área tegmental ventral.

Detector de las novedades

En el Instituto de Neurología Cognitiva de la Universidad Otto von Guericke de Magdeburgo, investigamos, en colaboración con Emrah Düzel y Nico Bunzeck, del Colegio Universitario de Londres, cómo se comunican entre sí las neuronas de estas regiones. Cumplen esa función determinados neurotransmisores, en particular la dopamina en nuestro caso. El hipocampo colabora tanto en el almacenamiento de los contenidos de la memoria como en su evocación. En general, los nuevos estímulos lo activan más que los conocidos, por eso se le ha considerado el «detector cerebral de novedades».

EN SÍNTESIS

Circuito que mejora la percepción

1 El hipocampo del lóbulo temporal y la sustancia negra y el área ventral tegmentaria del mesencéfalo son las regiones cerebrales fundamentales para la memorización. El hipocampo interviene en la retención de nuevos contenidos de la memoria como en su evocación. Se le considera el «detector cerebral de novedades».

2 Estas regiones forman, a través de comunicaciones mediante fibras nerviosas, el circuito hipocampo-sustancia negra y área tegmental ventral, merced al cual el cerebro registra las «novedades» y aumenta durante algún tiempo su capacidad perceptiva general. Estos mecanismos empeoran con el envejecimiento, lo que podría explicar los problemas de memoria de las personas mayores.

3 Los conocimientos neurobiológicos se podrían aprovechar en las aulas. Los profesores deberían mostrar primero los nuevos contenidos, antes de repasar la materia conocida.

EN BREVE

Área tegmental ventral

Área del mesencéfalo alojada detrás de la sustancia negra. Forma parte del sistema de recompensa, una de las principales fuentes de estimulación y motivación.

Hipocampo

Parte del lóbulo temporal de la corteza cerebral. Aquí confluyen las informaciones de diferentes sistemas sensoriales. El hipocampo desempeña una misión fundamental en la memorización. Si falla el hipocampo de los dos hemisferios, la persona afectada no es capaz de retener las informaciones nuevas en la memoria a largo plazo.

Dopamina

Neurotransmisor cerebral. Se denominan dopaminérgicas las neuronas en las que se encuentra la dopamina. Se localizan sobre todo en el mesencéfalo.

Resonancia magnética funcional

Técnica de formación de imágenes con una gran resolución espacial para la representación de las estructuras corporales activas, sobre todo del cerebro. El metabolismo de las regiones cerebrales activas aumenta y la perfusión de sangre lo hace de manera desproporcionada. Por eso, se eleva la cantidad de sangre rica en oxígeno, que emite una señal potenciada.

Al parecer, el hipocampo compara las informaciones sensoriales nuevas con los datos ya almacenados. Si existe alguna desviación, el hipocampo emite la señal «¡Atención, novedad!» a las regiones ya señaladas de la sustancia negra y del área tegmental ventral, a través de distintas estaciones de relevo, como el núcleo accumbens y la parte ventral del pálido.

Desde la sustancia negra y el área tegmental ventral regresan algunas fibras nerviosas al hipocampo y se ocupan de que el mensajero dopamina sea liberado en mayor cantidad. Los investigadores John Lisman, de la Universidad Brandeis, y Anthony Grace, de la Universidad de Pittsburgh, hablan, a ese respecto, de un circuito hipocampo–sustancia negra y área tegmental ventral.

La retroalimentación en cuestión constituye el motivo biológico por el que se perciben mejor las cosas en el contexto de la novedad. Shaomin Li y sus colaboradores, del Trinity College de Dublín, descubrieron que la liberación de dopamina desde el hipocampo de las ratas facilitaba la potenciación a largo plazo, un refuerzo perdurable de la comunicación entre las neuronas a través de la sinapsis. En ese proceso, las impresiones sensoriales activan durante más tiempo o incluso de manera continuada las sinapsis situadas entre determinadas neuronas. Así, se refuerzan los contactos celulares y el contenido persiste más tiempo en la memoria.

El mecanismo discurre en el hipocampo. Se sirve de la dopamina como mensajero principal, como corroboran otros experimentos de los investigadores dublineses: las sustancias, que inhiben la acción de la dopamina, impiden el depósito de la memoria en las ratas. Hasta ahora no estaba claro si la retroalimentación descrita entre el mesencéfalo y el hipocampo ayudaba también a las personas a descubrir las novedades y a almacenarlas en la memoria.

¿Podrían los nuevos estímulos sensoriales facilitar, asimismo, la grabación de otras informaciones, en principio ya conocidas, que se perciben junto con los estímulos desconocidos? Y en caso afirmativo, ¿depende esto de la activación de los mismos circuitos neuronales activados por los nuevos estímulos?

Mayor capacidad perceptiva

Con ayuda de la imagen por resonancia magnética funcional (IRMf), que mide la actividad de las regiones cerebrales en función de su perfusión, investigamos más a fondo este asunto. Para ello ofrecimos a los probandos imágenes conocidas junto con imágenes nuevas y otras que ya conocían. En el primer caso, observamos que los

¿Por qué las personas mayores retienen menos las novedades?

Para tener buena memoria, el hipocampo y las regiones mesencefálicas sustancia negra y área tegmental ventral han de comunicarse sin obstáculos. Sin embargo, con frecuencia, estas estructuras cerebrales disminuyen de tamaño con la edad. ¿Podría semejante retracción explicar los problemas de memoria de las personas mayores?

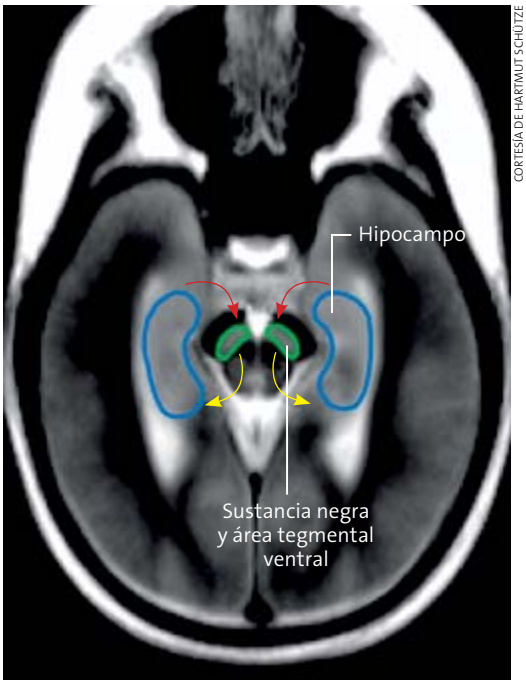
Esta hipótesis la verificamos en el curso del «Estudio de envejecimiento de Magdeburgo» de 2005 con 85 probandos de entre 55 y 82 años, que habían superado numerosas pruebas de atención y de memoria. A través de la transferencia de magnetización detectamos también el estado estructural del hipocampo y de la sustancia negra y el área tegmental ventral. El valor transferencia de magnetización da una idea de la densidad de células vivas de los tejidos: disminuye sobre todo en el hipocampo de las personas con enfermedad de Alzheimer y en la sustancia negra de los pacientes con párkinson.

El hipocampo de los probandos de más edad, así como la sustancia negra y el área tegmental ventral, mostró un rendimiento menos favorable que el de los más jóvenes. Además, estas áreas respondieron con más intensidad a los nuevos estímulos cuanto mejor se hallaban depositadas. Los problemas de memoria vinculados al envejecimiento podrían obedecer, en parte, a una degeneración de estas estructuras.

La interpretación abre nuevas vías de tratamiento para los ancianos olvidadizos: es posible que psicofármacos, como el precursor de la dopamina L-dopa, compensen la mala comunicación entre las estructuras cerebrales y mejoren la potenciación a largo plazo del hipocampo.

CIRCUITO DE NOVEDADES

Según el modelo del circuito hipocampo-sustancia negra y área tegmental ventral, el hipocampo (*azul*) emite una señal (*rojo*) a la sustancia negra y al área tegmental ventral (*verde*) en respuesta a informaciones desconocidas. Desde allí regresan los estímulos al hipocampo a través de fibras nerviosas (*amarillo*), haciendo que se libere más dopamina. El corte cerebral se dirige, con un ángulo de unos 30°, desde la parte posterosuperior (*abajo*) hacia la parte anteroinferior.



CORTESÍA DE HARTMUT SCHÜTZE

sujetos recordaban mejor las fotografías, y que el contexto, con un elevado valor novedoso, incrementaba la capacidad perceptiva.

Según los datos de la IRMf, las neuronas del mesencéfalo (sustancia negra y área tegmental ventral) y también las del hipocampo descargaban menos cuanto más familiares resultaban las imágenes mostradas a los probandos. El brote de actividad desencadenado en estas regiones por la novedad parece verdaderamente la causa de esta mayor capacidad de memorización.

Otra pregunta muy interesante es: ¿cuánto tiempo persiste el efecto positivo de la novedad? De acuerdo con los experimentos de los investigadores dublineses del grupo de Shaomin Li, esto sucede no solo cuando se ofrecen los nuevos estímulos a las ratas, sino también bastante tiempo después: la potenciación a largo plazo del hipocampo de los roedores se puede desencadenar incluso con mucha más facilidad 30 minutos más tarde.

¿Qué ocurre, sin embargo, si se ofrecen nuevos estímulos antes de una tarea de aprendizaje? Para responder a la pregunta, mostramos a probandos de entre 18 y 30 años una serie inicial de fotografías y registramos su actividad cerebral por medio de IRMf. Además, presentamos a los participantes una serie de palabras que debían clasificar según su importancia.

El experimento continuó al día siguiente: en esta ocasión, una parte de los probandos contemplaron fotografías nuevas (grupo experimental) y la otra, las mismas fotografías del día anterior (grupo de control). A continuación, se repartió a todos la misma lista de palabras del día anterior. Finalmente, se les pidió que recordaran el mayor número posible de conceptos relacionados.

En ese tipo de memorización interviene, sobre todo, el hipocampo. Por eso, el rendimiento mnémico del grupo experimental resultó considerablemente mejor que el del grupo de control: aquellos probandos que habían contemplado nuevas fotografías antes de la lista de palabras podían recordar finalmente más palabras que los que habían visualizado fotos ya conocidas.

Por otro lado, la actividad del hipocampo, de la sustancia negra y del área ventral tegmentaria de los probandos que habían visto fotografías nuevas resultó mayor que la de quienes repitieron imágenes. Así pues, la novedad podría igualmente estimular la potenciación duradera del hipocampo, incluso cierto tiempo después de la presentación real.

En una palabra, la novedad puede activar la capacidad de aprendizaje y de memorización. Los resultados de nuestro experimento ofrecen, además, un posible instrumento a los pedagogos para organizar mejor las clases mediante el uso estratégico de contenidos docentes que despierten la sorpresa. Así como antes de empezar un nuevo tema la mayoría de los profesores recuerda al principio de la clase la materia explicada en la lección anterior, sería preferible invertir esta secuencia: empezar transmitiendo la información desconocida y repasar luego la materia consabida. De esta manera, los ejercicios de repetición, que tanto rechazo suscitan, dejarían mucha más huella en la memoria.

Daniela Fenker *y* ***Hartmut Schütze*** *investigan en el Instituto de Neurología Cognitiva de la Universidad Otto von Guericke de Magdeburgo.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 36

EN BREVE

Potenciación a largo plazo

Mejora duradera de la comunicación entre dos neuronas después de la transferencia de una serie de impulsos a través de los lugares de contacto. La potenciación a largo plazo se considera el principal mecanismo celular del aprendizaje y la memoria.

Transferencia de magnetización

Tipo especial de resonancia magnética funcional que mide la cantidad de protones unidos a las macromoléculas, en comparación con protones sueltos. Esta cantidad depende de los daños tisulares, lo que puede dar un valor de transferencia de magnetización más bajo.

Mesencéfalo

Parte del tronco del encéfalo que une el cerebro con la médula espinal.

Neurotransmisor

Sustancia que transmite las señales de una neurona a otra a través de la sinapsis.

Sustancia negra

Acumulación de cuerpos neuronales en el mesencéfalo que aparece teñida de color oscuro por su alto contenido en hierro y melanina. La sustancia negra desempeña una misión fundamental en la regulación del movimiento y aparece dañada en la enfermedad de Parkinson.

Ratones transgénicos en el estudio de los procesos de aprendizaje y memoria

En los mamíferos, el aprendizaje motor y cognitivo constituye un proceso distribuido entre diversas estructuras cerebrales, en el que intervienen complejos mecanismos moleculares y de comunicación interneuronal

JOSÉ M. DELGADO GARCÍA

ISTOCKPHOTO / DMITRIY SHIRONOSOV

Desde hace más de treinta años asistimos a un interés creciente por conocer los mecanismos neuronales que subyacen bajo los procesos de aprendizaje y memoria. Con anterioridad, la neurociencia había abordado asuntos funcionales más básicos, relacionados con la percepción sensorial o la generación de respuestas motoras de tipo reflejo.

En los años setenta del siglo XX, el grupo de Timothy V. P. Bliss, del Instituto Nacional de Investigación Médica de Londres, dio un paso al frente al proponer que, cuando se adquieren nuevos conocimientos, se produce una relación entre la potenciación a largo plazo (PLP), que se induce en las sinapsis del circuito del hipocampo mediante estimulación eléctrica a alta frecuencia de vías aferentes, con los procesos fisiológicos de la corteza cerebral. Desde entonces, se han publicado centenares de artículos sobre la relación entre PLP y aprendizaje en un animal, en condiciones fisiológicas.

Resulta todavía habitual considerar los procesos de aprendizaje motor desde el exclusivo punto de vista de los *sitios* cerebrales donde se supone que ocurren aquellos o de los substratos moleculares involucrados, y se olvidan los aspectos funcionales que tienen lugar durante el momento mismo del aprendizaje.

La mayoría de las investigaciones se realizaban sobre rodajas de tejido nervioso. Los resultados así obtenidos permitieron conocer los procesos celulares y moleculares relacionados con la PLP. Pero, a la postre, se echaba en falta una demostración convincente de la relación entre los hallazgos cosechados a través de esos enfoques y el aprendizaje motor y cognitivo desarrollado en el organismo vivo.

Las funciones y propiedades características del sistema nervioso central en procesos de aprendizaje, memoria y estado emocional deben abordarse en animales despiertos y con plena libertad de movimientos. Por razones técnicas que luego veremos, este principio general no puede aplicarse en todas las condiciones experimentales.

Nuestro modelo experimental

Desde hace más de veinte años, el grupo que dirijo, ubicado ahora en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, ha venido desarrollando técnicas de lesión selectiva, estimulación química y eléctrica y registro individualizado de campo de la actividad neuronal en mamíferos de tamaño mediano (rata, conejo o gato) en condiciones fisiológicas. Con las técnicas en cuestión abordamos la operación de determinadas estructuras cerebrales mientras el animal aprende una tarea.

Tales especies ofrecen ventajas obvias: un cerebro mediano, fácil manipulación y repertorio abundante de pruebas de aprendizaje y memoria a las que se las pueden someter mientras se registra la actividad neuronal. Con el ratón como modelo experimental, las posibilidades aumentan, aunque no se halla exento de inconvenientes.

En los años ochenta se logró la integración en el genoma y la transmisión estable de genes mediante microinyección en cigotos (óvulo fecundado) de ratón. Los genes implantados (transgenes) podían ser de la misma especie o de otra. El desarrollo posterior de nuevas técnicas (electroporación del cigoto, transfección de células totipotentes, uso de vectores víricos, etcétera) facilitó el desarrollo de ratones transgénicos, relacionados con la mayoría de los neurotransmisores y neuromoduladores que intervienen en la comunicación interneuronal o con factores neurotróficos y mediadores intracelulares.

La creación de ratones transgénicos permite estudiar la función de un gen, de la proteína que este codifica o de ambos en los procesos de aprendizaje y memoria. Supuso un nuevo avance la disponibilidad de ratones *knock-out* o *knock-in*, inducibles en un momento tardío de su desarrollo, a fin de restringir el déficit o la modificación a una estructura neuronal. En el caso de un *knock-out*, se interrumpe o suprime una secuencia génica, en todo o en parte. En un ratón *knock-in* se sustituye una secuencia génica por otra. Hoy puede, además, inducirse el *silenciamiento* de elementos celulares (canales iónicos y receptores de membrana) por períodos determinados de tiempo.

Contamos ahora con centenares de cepas de ratones que portan alteraciones selectivas de genes, proteínas o ambos, relacionadas en modos diversos con los mecanismos moleculares de los procesos de aprender y olvidar. Disponemos de ratones transgénicos que reproducen determinados procesos neurodegenerativos; por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer.

Ante ese panorama se imponía la adecuación de las técnicas de registro electrofisiológico *in vivo* —empleadas para el estudio de las funciones cerebrales en mamíferos de tamaño mediano (rata, conejo y mono)— al tamaño menor de un ratón: un animal con un peso total de unos 20 a 30 gramos y con un cerebro que mide menos de 1 cm^3. Hace algo más de diez años, nuestro laboratorio se embarcó en la puesta a punto de diversas técnicas neurofisiológicas (condicionamiento clásico e instrumental, estimulación y registro de la actividad neuronal, entre otras) aplicables en ratones (silvestres o manipulados genéticamente) despiertos y con amplia libertad de movimientos.

Estudio del aprendizaje asociativo

El sistema motor del párpado constituye un modelo experimental tradicional en la investigación sobre los mecanismos neuronales del aprendizaje motor en los mamíferos, principalmente en pruebas de condicionamiento clásico (o pavloviano) del reflejo corneal. Aunque el condicionamiento clásico del reflejo corneal se aplicaba ya en los años treinta y cuarenta del siglo pasado en sujetos humanos, su extensión a conejos se debe, en

EN SÍNTESIS

Ejemplares idóneos

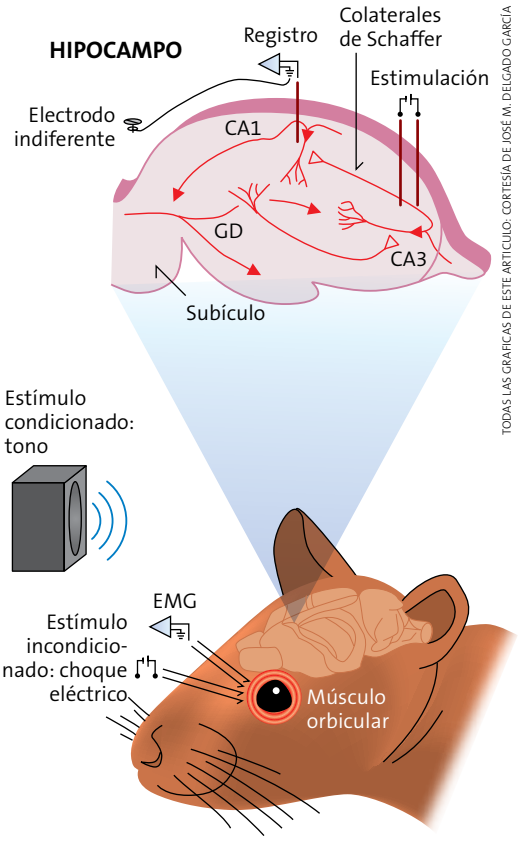
1 La creación de ratones transgénicos permite estudiar la función de un gen y de la proteína que este codifica en los procesos de aprendizaje y memoria.

2 El estudio de la actividad eléctrica cerebral en ratones durante pruebas de aprendizaje requiere de una compleja preparación experimental, microcirugía incluida.

3 El sistema motor del párpado constituye un modelo experimental tradicional en el estudio de los mecanismos neuronales que operan durante el aprendizaje motor de los mamíferos. Investigando en múridos ofrece pistas de lo que sucede en humanos.

ACTIVIDAD SINÁPTICA EN EL APRENDIZAJE

Para el condicionamiento clásico del reflejo corneal en ratones se usa como estímulo condicionado un tono; por estímulo incondicionado, una breve descarga eléctrica en la rama supraorbitaria del nervio trigémino. La respuesta condicionada (cierre del párpado) se determina mediante el registro de la actividad electromiográfica (EMG) del músculo orbicular de los párpados. El registro simultáneo de la actividad eléctrica generada se realiza en sinapsis seleccionadas del circuito del hipocampo (incluye neuronas piramidales de las zonas CA3 y CA1 y colaterales de Schaffer) durante el proceso del aprendizaje.



TODAS LAS GRÁFICAS DE ESTE ARTÍCULO, CORTESÍA DE JOSÉ M. DELGADO GARCÍA

el decenio de los sesenta, a Isidoro Gormezano, de la Universidad de Iowa.

Nuestro grupo ha adaptado ese procedimiento experimental para su aplicación en ratones silvestres y transgénicos. Para el condicionamiento clásico del reflejo corneal podemos recurrir a los paradigmas de traza y de demora. En el paradigma de traza se aplica, por estímulo condicionado, un estímulo eléctrico breve, de 50 milisegundos (ms), en la rama supraorbitaria del nervio del trigémino, que inerva la córnea y la región periorbitaria. Podemos aplicar también, como estímulo condicionado, un tono breve: de 20 milisegundos, entre 600 y 2400 hercios, 90 decibelios. Unos 250 a 500 ms después de terminado el estímulo condicionado, se aplica, como estímulo incondicionado, un estímulo eléctrico algo más intenso y de mayor duración (500 ms) en el mismo nervio.

En el paradigma de demora se presenta un sonido (de 600 a 2400 hercios y 90 decibelios) por estímulo condicionado, que se mantiene a lo largo de unos 300 a 500 milisegundos. Al final del estímulo condicionado se aplica, por estímulo incondicionado, un intenso estímulo eléctrico en la rama supraorbitaria del trigémino (500 ms). Estímulo condicionado e incondicionado terminan a la vez. En cada sesión de condicionamiento se presentan las parejas de estímulos condicionado e incondicionado unas 60 veces, separadas en bloques de 10 parejas.

El animal aprende así que el estímulo condicionado avisa de la llegada inmediata de un molesto estímulo (el incondicionado), por lo que le «conviene» cerrar el párpado antes de que se presente. En colaboración con Ángel Carrión, de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, hemos demostrado que todas las fases de este modelo de aprendizaje asociativo (adquisición, extinción, recondicionamiento y rememoración) son procesos activos que dependen de la síntesis de proteínas en diversas estructuras corticales, hipocampo incluido.

Pero ¿constituye el ratón un modelo experimental idóneo hasta el punto de que los datos obtenidos encierren alguna importancia para nuestra especie?

Se ha comprobado, por un lado, que el ratón, la rata, el conejo, el gato, el simio y el hombre aprenden de una manera bastante parecida: describen curvas estímulo-respuesta con valores muy similares. Por otro lado, se ha observado que pacientes humanos con lesiones en el hipocampo pueden aprender con cierta facilidad el paradigma de demora, pero no el de traza. En concreto, a los sujetos con alzhéimer les cuesta más adquirir el condicionamiento clásico de traza que a los probandos de control de su misma edad. Se da por cierto, en este caso, que el condicionamiento de traza es más difícil, pues media un intervalo temporal sin presencia de estímulo entre el final del estímulo condicionado y el inicio del estímulo incondicionado, algo que no ocurre en el paradigma de demora.

Encontramos un fenómeno similar en los animales con lesiones experimentales del hipocampo, por lo que cabe suponer que el modelo de aprendizaje asociativo descrito puede ofrecer datos de interés no solo en relación con los mecanismos del aprendizaje y la memoria, sino también respecto a determinadas alteraciones del funcionamiento de la corteza (lesiones vasculares del hipocampo o enfermedad de Alzheimer).

Preparación experimental

El estudio de la actividad eléctrica cerebral, en el ratón despierto y en condiciones fisiológicas durante pruebas de aprendizaje, requiere de una

compleja preparación experimental, microcirugía incluida. Al animal se le implanta una pequeña bobina metálica en el párpado superior, o en ambos, para el registro de la posición palpebral, por el método del seguidor magnético de la posición. Este seguidor genera un campo magnético, de frecuencia y energía controladas, en dos planos del espacio: horizontal y vertical.

El animal se coloca en el centro del campo magnético; cuando el párpado se mueve, la bobina implantada en el mismo se mueve e induce un voltaje proporcional al ángulo y plano de desplazamiento. La electromiografía del músculo orbicular de los párpados registrada y la señal obtenida del seguidor magnético permiten detectar que el animal ha aprendido la relación entre el estímulo condicionado y el incondicionado.

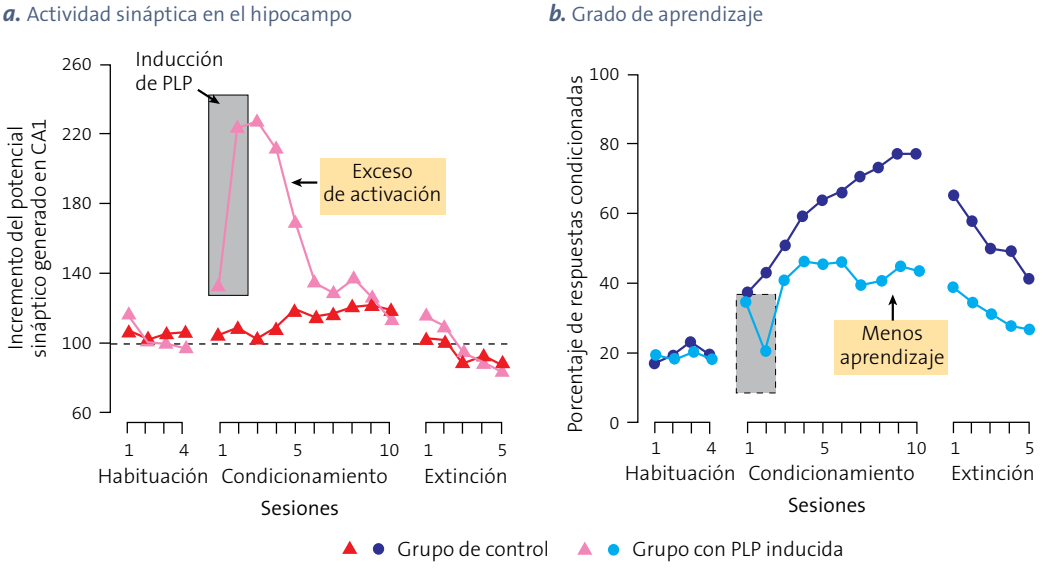
Podemos implantar, en los ratones, electrodos metálicos de fino diámetro (entre 20 y 50 mm) para registrar los potenciales de acción producidos por grupos de neuronas del hipocampo, de la corteza motora o del cerebelo: porque son generados por más de una neurona se los denomina registros *multiunitarios*. El registro de los potenciales causados en ciertas sinapsis se realiza también con electrodos metálicos implantados por un tiempo de mes o meses.

Las neuronas registradas se identifican *in vivo* mediante su activación antidrómica, esto es, hacia atrás, desde sus sitios de proyección. En efecto, se inducen potenciales de acción en sus axones, que viajan por tales apéndices en dirección al soma neurona, donde son detectados por los electrodos. Así, las motoneuronas faciales se activan antidrómicamente desde el nervio facial; las neuronas del núcleo interpósito del cerebelo, desde el núcleo rojo, y las células piramidales de CA3 del hipocampo, desde el fórnix. Se trata de la única manera de identificar, en el animal vivo, la neurona que uno desea registrar y no cualquier otra de los miles de millones existentes.

Características cinéticas del movimiento palpebral

El sistema motor facial ha seguido una evolución gradual en los vertebrados hasta alcanzar su máximo desarrollo en felinos y primates. Los músculos faciales son de origen visceral modificado, lo que explica su fácil entrenamiento con técnicas de condicionamiento clásico. (Ivan P. Pavlov condicionaba la salivación de sus perros en lo que constituía también una respuesta de tipo visceral.)

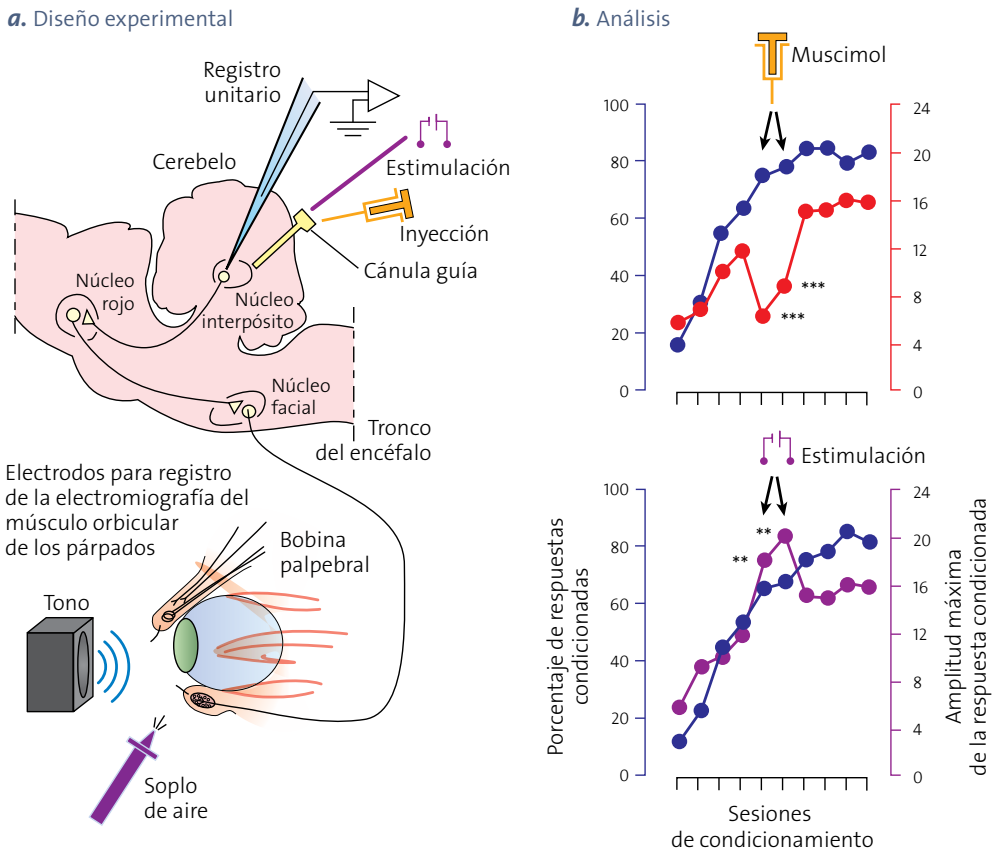
Los músculos faciales tienen una masa pequeña, por lo que su actividad apenas se resiente de la fuerza de la gravedad. El cierre de los párpados no ocurre por acción de la gravedad, sino por la liberación de las tensiones acumuladas en los tendones y aponeurosis palpebrales, tras la relajación del músculo elevador de los párpados. Los músculos faciales se denominan de *carga constante*, porque no están sometidos a cambios en el peso que deben movilizar cuando se contraen. La musculatura facial presenta una disposición en mapa, ya que cada unidad motora (es decir, el conjunto de una motoneurona y todas las fibras musculares que esta inerva) ocupa un lugar preciso y exclusivo en la superficie del rostro.



CAPACIDAD DE APRENDIZAJE ALTERADA
La modificación experimental de la actividad sináptica altera la capacidad de aprender. La inducción experimental de potenciación a largo plazo (PLP) en el circuito hipocámpico de ratones silvestres impide que adquieran un condicionamiento clásico del reflejo corneal con la misma capacidad que los ratones de control. Esto se debe a la excesiva potenciación de las sinapsis hipocámpicas.

EL CEREBELO, REFORZADOR DEL MOVIMIENTO APRENDIDO

El cerebelo modula las características cinéticas (amplitud, duración y estabilidad) de las respuestas motoras aprendidas, pero no interviene directamente en el aprendizaje de las mismas. El análisis muestra que tanto la inhibición (*arriba, en rojo*) mediante microinyección de muscimol como la activación (*abajo, en violeta*) del núcleo interpósito del cerebelo mediante estimulación modifica la amplitud de la respuesta palpebral aprendida, sin que ello repercuta en la curva de aprendizaje (*azul*). Los asteriscos indican que las diferencias obtenidas fueron estadísticamente significativas.



En primates, el cierre de los párpados obedece a la contracción del músculo orbicular de los párpados, en tanto que su apertura depende de la acción del músculo elevador de estos. Los animales con membrana nictitante (la mayoría de los vertebrados terrestres) poseen, además, el músculo retractor del ojo, que se inserta en la porción posterior del globo ocular; este músculo retrae el ojo hacia el fondo de la órbita para permitir el deslizamiento de dicha membrana por la superficie corneal.

La mayoría de los músculos faciales carecen de propioceptores típicos. Desde el punto de vista funcional, esto se traduce en que no existe reflejo de estiramiento en la musculatura palpebral. En ausencia de propioceptores, las motoneuronas que inervan el músculo orbicular se hallan privadas de información relativa a la posición que ocupa el párpado sobre el globo ocular. La posición palpebral durante la vigilia la determina el músculo elevador de los párpados, pues las motoneuronas que lo inervan tienen información de la posición del ojo en la órbita. Durante los movimientos palpebrales sacádicos que acompañan a los movimientos oculares rápidos, el músculo orbicular se encuentra relajado. Este músculo solo se activa cuando los párpados se cierran de forma refleja y durante movimientos voluntarios y de origen emocional.

Respuestas palpebrales de las motoneuronas faciales

Hemos investigado la actividad de las motoneuronas faciales que inervan al músculo orbicular de los párpados en el gato despierto durante la realización de respuestas palpebrales reflejas y condicionadas. Esas motoneuronas generan dos brotes de potenciales de acción (a los 4 o 6 ms y 10 o 16 ms) en respuesta ante la presentación de un soplo de aire intenso a la córnea homolateral; hemos comprobado que codifican la velocidad con que el párpado se cierra durante el reflejo corneal, pero no la posición del párpado sobre el globo ocular.

La activación de las motoneuronas del músculo orbicular durante el condicionamiento clásico del reflejo corneal es más débil que la que presentan durante las respuestas palpebrales reflejas. Además, no codifican la velocidad del desplazamiento del párpado durante las respuestas condicionadas, sino su posición. De lo que se desprende que las respuestas reflejas se elaboran, de preferencia, en el soma de las motoneuronas —con su consi-

guiente despolarización—, mientras que las respuestas aprendidas se elaboran, de preferencia, en las dendritas, con una despolarización sostenida, aunque menos intensa.

Tales diferencias funcionales en la actividad de las motoneuronas faciales para la generación de respuestas reflejas y aprendidas explican que la cinética palpebral diverja en ambos tipos de respuesta. A simple vista no se aprecia el fenómeno, porque en ambos casos el párpado se mueve con celeridad. Reviste, sin embargo, importancia funcional, porque sugiere que son circuitos neuronales diferentes los que realizan las respuestas reflejas y los que efectúan las respuestas palpebrales condicionadas.

¿Dónde se hallan los centros neuronales relacionados con el movimiento palpebral? En colaboración con Sara Morcuende, de la Universidad de Sevilla, y de Gabriella Ugolini, del CNRS en Gif-sur-Yvette, llevamos a cabo un experimento de marcaje neuronal, para reconstruir la pirámide invertida que forman todas las neuronas del cerebro que directa o indirectamente convergen sobre el núcleo motor del nervio facial.

Inyectamos el virus atenuado de la rabia en el músculo orbicular de la rata. El virus «viaja» a lo largo del axón en dirección al soma de las motoneuronas. Una vez en el soma, se replica e invade las neuronas que proyectan sobre las motoneuronas. Este proceso de transporte transináptico retrógrado se repite varias veces hasta marcar todos los grupos neuronales del cerebro relacionados con los movimientos palpebrales. De todas las estructuras marcadas con el virus, nos concentraremos en el cerebelo y el hipocampo.

Cerebelo y aprendizaje motor

En un estudio inicial, en colaboración con Agnès Gruart, de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, y Gemma Guillazo Blanch, de la Universidad Autónoma de Barcelona, describimos la presencia, en los núcleos profundos del cerebelo, de neuronas relacionadas con los movimientos reflejos del párpado, producidos por estímulos táctiles, acústicos y visuales. Tales neuronas se hallan en la región rostro-lateral del núcleo interpósito posterior, así como en la cara medial del núcleo dentado; pueden identificarse, durante el registro electrofisiológico en el animal despierto y alerta, mediante su activación antidrómica desde el núcleo rojo, que es el núcleo troncoencefálico sobre el cual proyectan.

Las neuronas del polo rostral del interpósito posterior presentan una actividad eléctrica relacionada con respuestas palpebrales reflejas y condicionadas. Dichas neuronas pueden clasificarse en dos tipos (A y B) en función de la actividad eléctrica durante el movimiento palpebral.

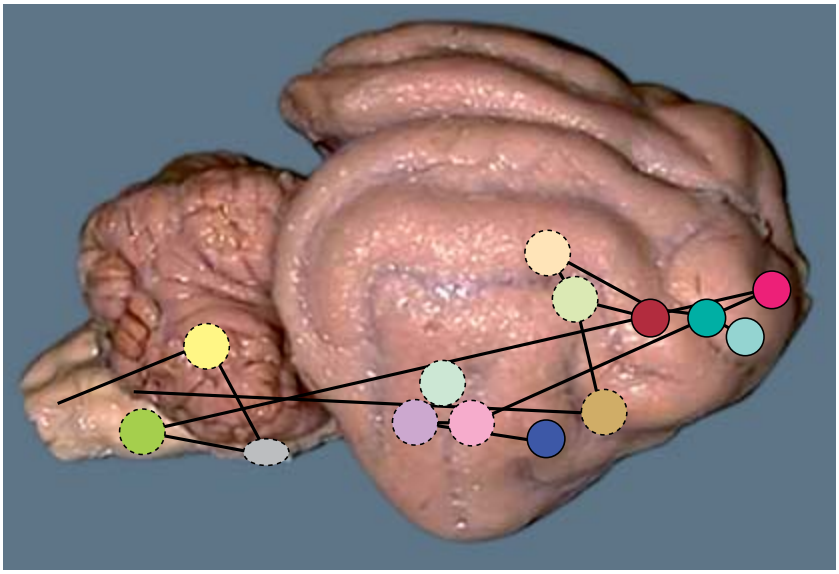
Las neuronas de tipo A se activan unos 20 ms después del inicio del movimiento palpebral. El perfil de su frecuencia instantánea de descarga semeja el perfil de ese movimiento, sin que haya podido demostrarse que la frecuencia instantánea de activación de dichas neuronas guarda relación con la posición, velocidad o aceleración del párpado durante movimientos reflejos, voluntarios o aprendidos. Las neuronas de tipo A presentan una frecuencia media de actividad de 10 a 60 potenciales de acción por segundo en el gato despierto, frecuencia que se incrementa (hasta los 300 potenciales de acción por segundo) durante los movimientos palpebrales reflejos y aprendidos.

Por su parte, las neuronas de tipo B, que se sitúan entremezcladas con las neuronas de tipo A en el mismo polo rostral del interpósito posterior, se inhiben durante el movimiento palpebral, ya sea de origen reflejo o condicionado. Las neuronas de tipo B tienen una frecuencia espontánea de descarga de 30 a 80 potenciales de acción por segundo, frecuencia que decae hasta su extinción durante el movimiento palpebral. También en este caso, la inhibición en el disparo neuronal se inicia unos milisegundos después que el movimiento del párpado.

Los cambios en frecuencia, activación o inhibición, que se observan durante el registro electrofisiológico de las neuronas de tipo A y B del núcleo interpósito posterior del cerebelo no se producen al inicio de las sesiones de condicionamiento. Antes bien, acontecen con una pendiente de solo 0,05 potenciales de acción por segundo y ensayo. Esta pendiente tan poco pronunciada revela que dichas neuronas aumentan (las de tipo A) o disminuyen (las de tipo B) sus frecuencias medias de descarga de potenciales de acción alrededor de 5 potenciales de acción por segundo cada 100 ensayos. Semejante incremento de actividad solo es detectable en el intervalo entre la presentación del estímulo condicionado y el inicio del estímulo incondicionado; es decir, durante la realización de la respuesta palpebral aprendida.

En cualquier caso, la actividad neuronal se halla ligada a la aparición de la respuesta condicionada

ISTOCKPHOTO / JKITPAN



CENTROS NEURONALES PARA APRENDER
El diagrama ilustra la localización de diversas estructuras corticales (*círculos continuos*) y subcorticales (*círculos discontinuos*) que intervienen en el aprendizaje asociativo en los mamíferos.

y no a la mera presentación de la pareja de estímulos condicionado e incondicionado. Este último punto indica que el núcleo interpósito posterior del cerebelo guarda relación con la realización del movimiento palpebral aprendido, pero no con su iniciación o génesis, ya que la activación (tipo A) o inhibición (tipo B) no precede, sino que sigue al inicio de la respuesta condicionada.

En colaboración con Gruart y con Lydia Jiménez Díaz y Juan de Dios Navarro López, del Colegio Universitario de Londres, hemos puesto de manifiesto el determinante papel del núcleo interpósito posterior del cerebelo en la respuesta palpebral aprendida o condicionada. El experimento que lo respalda consiste en la microestimulación de la zona habitual de registro, ubicada en el polo rostral del núcleo interpósito posterior. La microestimulación produce una respuesta palpebral de perfil cinético similar al de la respuesta condicionada, sobre todo si se acompaña de la presentación de un estímulo condicionado.

Por el contrario, la microinyección de muscimol (un agonista del receptor $GABA_A$) en la misma zona produce una disminución en la amplitud de la respuesta palpebral condicionada. En este caso, la inhibición de las neuronas del núcleo interpósito por la aplicación local de muscimol disminuye su efecto facilitador (a través del núcleo rojo) sobre la activación de las motoneuronas que inervan el músculo orbicular de los párpados. El resultado motor es la generación de una respuesta palpebral aprendida de menor amplitud de lo normal.

En un análisis matemático llevado a cabo con los datos de nuestro laboratorio relativos a la actividad del cerebelo durante pruebas de aprendizaje motor hemos demostrado, en colaboración con Gruart y con Raudel Sánchez Campusano, de la Universidad de Santiago de Cuba, que el cerebelo funciona 180 grados fuera de fase con la actividad de las motoneuronas a fin de facilitar su rápida despolarización una vez que entran en período refractario siguiendo a su activación inicial por la presentación del estímulo condicionado.

Así pues, el núcleo interpósito posterior del cerebelo contribuye a la despolarización de las motoneuronas faciales durante el intervalo de tiempo entre el inicio del estímulo condicionado y del incondicionado, momento en que aparece la respuesta palpebral condicionada.

Se trata de un efecto atribuible a las neuronas de tipo A, que proyectan sobre la región dorsomedial del núcleo rojo, mientras que las neuronas rubrales proyectan monosinápticamente sobre las motoneuronas del músculo orbicular de los párpados. A su vez, es probable que las neuronas de tipo B proyecten sobre interneuronas localizadas en las proximidades del núcleo del tercer par craneal y contribuyan a inhibir (o «des-facilitar») la actividad de las motoneuronas del músculo elevador de los párpados, favoreciendo así el cierre de los mismos durante la respuesta condicionada.

De acuerdo con nuestros datos experimentales, el cerebelo opera como un órgano reforzador de la orden motora procedente de alguna otra estructura cerebral, probablemente de la corteza motora y premotora. Así ha ratificado nuestro trabajo con Elena Porras y Eduardo Domínguez del Toro, de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, y con el grupo de Frantisek Vôzeh, de la Universidad Carolina de Pilsen, sobre ratones Lurcher, que sufren una grave alteración de los circuitos cerebelosos.

El ratón Lurcher representa un modelo experimental excelente para el estudio de los efectos de la decorticación del cerebelo. Desde los tres meses de edad carece de células de Purkinje, con la consiguiente ataxia cerebelosa. Se caracteriza por una mutación espontánea en el gen que codifica el receptor GluRδ2, el cual se expresa de preferencia en las células de Purkinje.

Nos cuestionamos si la ataxia de la corteza cerebelosa repercutía en la ejecución de actos motores y si entrañaba un déficit en la capacidad de aprendizaje asociativo. En pruebas de rutina de habilidad motora (barra elevada, Rotarod, prueba

de la escalera inclinada y caída libre) se observó que el ratón Lurcher manifestaba un déficit motor destacado, comparado con animales sanos de su mismo peso y edad. Con el tiempo podía, no obstante, mejorar su rendimiento en las pruebas; retenía, pues, cierta capacidad de aprendizaje motor.

El ratón Lurcher presenta idénticas capacidades natatorias que sus congéneres silvestres, pero su rendimiento en la piscina de Morris es inferior debido a que estos mutantes tienen un déficit en su capacidad de orientación espacial; es decir, de una función que no se relaciona habitualmente con la actividad del cerebelo. El reflejo corneal permanece normal en estos animales, indicio de que este reflejo no depende de una actividad cerebelosa normal en la medida en que sí lo hace en los reflejos espinales. Para la adquisición de este aprendizaje de tipo asociativo, no se requiere la intervención de células de Purkinje.

Por último, los ratones Lurcher no presentan una inhibición por prepulso similar a la de los roedores de control, aunque su reacción de sobresalto sea similar. El cerebelo guarda, pues, relación con los circuitos subcorticales y con determinadas zonas del puente, donde se supone que se elabora la inhibición por prepulso.

Hipocampo y procesos cognitivos

Hemos abordado también la actividad eléctrica de las neuronas piramidales de las zonas CA3 y CA1 del hipocampo durante las respuestas palpebrales reflejas y aprendidas. En esa línea de investigación colaboraron Gruart, Alejandro Múnera, de la Universidad Nacional de Bogotá, Rodrigo Fernández Mas, del Instituto Mexicano de Psiquiatría, y Dolores Muñoz, del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Las células piramidales hipocámpicas registradas en el gato despierto y en condiciones fisiológicas producen un brote de potenciales de acción unos 60 u 80 ms después de presentado un estímulo novedoso, como un sonido o un breve soplo de aire aplicado a la córnea del lado contralateral al de registro. Esta respuesta eléctrica neuronal tiende a desaparecer con la iteración del estímulo. Ahora bien, si el estímulo condicionado (el mismo tono o soplo débil de aire) se empareja de forma repetida con un estímulo incondicionado (soplo de aire fuerte, de unos 3 kg/cm^2 de presión, aplicado a la córnea), la respuesta neuronal al estímulo condicionado aumenta a lo largo de las sesiones de condicionamiento, mientras que la respuesta al estímulo incondicionado disminuye o se mantiene igual.

Ese incremento en la frecuencia instantánea de activación de las células piramidales dibuja una pendiente de unos 0,05 potenciales de acción por segundo y ensayo, semejante a la descrita para las neuronas del cerebelo. Coincidencia que sugiere que los procesos neuronales relacionados con el aprendizaje asociativo pueden estar ocurriendo a la vez en diversos lugares del cerebro: motoneuronas faciales, cerebelo e hipocampo. Es probable que estos cambios en la actividad neuronal correspondan a un estado funcional particular que abarca numerosas estructuras cerebrales y que sería específico para este tipo de aprendizaje.

Aunque se había propuesto que el hipocampo sólo estaría relacionado con la adquisición de condicionamiento clásico siguiendo paradigmas de traza, pero no de demora, la verdad es que, en el gato despierto, las neuronas piramidales responden del mismo modo a los paradigmas de traza y de demora. Más aún, la respuesta de las células piramidales del hipocampo parece independiente de la modalidad sensorial del estímulo condicionado. El hipocampo guarda una relación mayor con la relevancia, saliencia o valor predictivo del estímulo condicionado que con la determinación del intervalo de tiempo entre los estímulos condicionado e incondicionado o con el paradigma de traza en exclusiva.

La información neuronal en el hipocampo

Con la colaboración de Gruart y Muñoz emprendimos el estudio de la actividad sináptica individual a lo largo del circuito del hipocampo en ratones silvestres y transgénicos. Implantamos electrodos de estimulación en la rama supraorbitaria del nervio del trigémino y electrodos de estimulación en el músculo orbicular de los párpados. También se les implantaron electrodos de estimulación en las colaterales de Schaffer (procedentes de las células piramidales de CA3) en el hipocampo, así como con electrodos de registro en las dendritas apicales de las células piramidales de CA1 del hipocampo.

Los ratones se condicionaron con un paradigma de traza similar al descrito, con una innovación: a los 300 ms de la presentación del estímulo condicionado se aplicó un breve pulso eléctrico (50

ISTOCKPHOTO / JKITAN

Función de los receptores para las neurotrofinas

Las neurotrofinas son proteínas que controlan la diferenciación y la supervivencia de muchos tipos neuronales a lo largo del desarrollo. Intervienen, además, en los procesos neuronales que hacen posible el aprendizaje y su almacenamiento en forma de memoria. Dos de estas neurotrofinas, BDNF (de *brain-derived neurotrofic factor*) y NT-3, se expresan en abundancia en el hipocampo y en la neocorteza, al igual que las tirosina quinasas que actúan como sus receptores, esto es, TrkB y TrkC, respectivamente.

En experimentos sobre ratones transgénicos hemos abordado la contribución de los sistemas BDNF/TrkB y NT-3/TrkC a los procesos de aprendizaje asociativo. Nos apoyamos en técnicas de condicionamiento clásico del reflejo corneal.

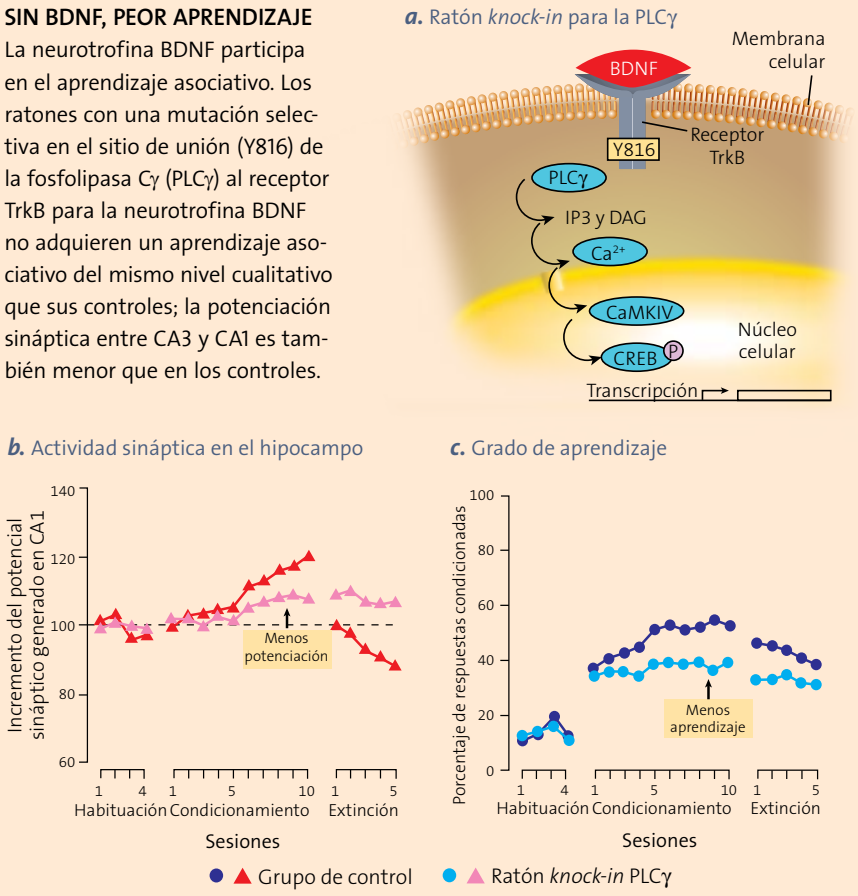
En primer lugar, estudiamos ratones *knock-in* condicionales para el sitio de unión de la fosfolipasa Cγ (PLCγ) al receptor TrkB. Los ratones se prepararon en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular en Monterotondo por el grupo de Liliana Minichiello. Los ensayos de registros electrofisiológicos *in vivo* se realizaron en nuestro laboratorio con la participación de Gruart y de Mauricio Valenzuela Harrington, de la Universidad de Valparaíso. A efectos comparativos, se generaron ratones mutados en el sitio de unión de la proteína Shc al mismo receptor TrkB.

La importancia de este modelo experimental estriba en que PLCγ y Shc actúan sobre cascadas intracelulares diferentes que, al parecer, se activan en distintas zonas cerebrales. De acuerdo con estudios previos del grupo de Minichiello, la activación de TrkB y PLCγ opera sobre la vía intracelular de las Ca^{2+}/calmodulina quinasas y se expresaría sobre todo en el hipocampo, mientras que la activación de TrkB y Shc actúa sobre la vía intracelular de las RAS/MAP quinasas y se expresaría preferentemente en el núcleo amigdalino.

Comparado con los múridos de control, o con los ratones heterocigotos para Shc (*trkB*$^{SHC/+}$), los animales heterocigotos para el sitio de unión de la PLCγ (*trkB*$^{PLC/+}$) presentaron déficit para la adquisición de un condicionamiento clásico de traza, así como una menor potenciación de la actividad en la sinapsis entre CA3 y CA1 y una menor PLP inducida de modo experimental (*véase figura inferior*). En nuestro laboratorio demostramos en ratones en condiciones fisiológicas que el BDNF participa en la conso-

SIN BDNF, PEOR APRENDIZAJE

La neurotrofina BDNF participa en el aprendizaje asociativo. Los ratones con una mutación selectiva en el sitio de unión (Y816) de la fosfolipasa Cγ (PLCγ) al receptor TrkB para la neurotrofina BDNF no adquieren un aprendizaje asociativo del mismo nivel cualitativo que sus controles; la potenciación sináptica entre CA3 y CA1 es también menor que en los controles.



microvoltios) en las colaterales de Schaffer y se registró el potencial monosináptico extracelular que se produjo en la zona de CA1 (es decir, en la sinapsis entre CA3 y CA1). De esta manera se pudo seguir la evolución funcional de esta sinapsis a lo largo del condicionamiento.

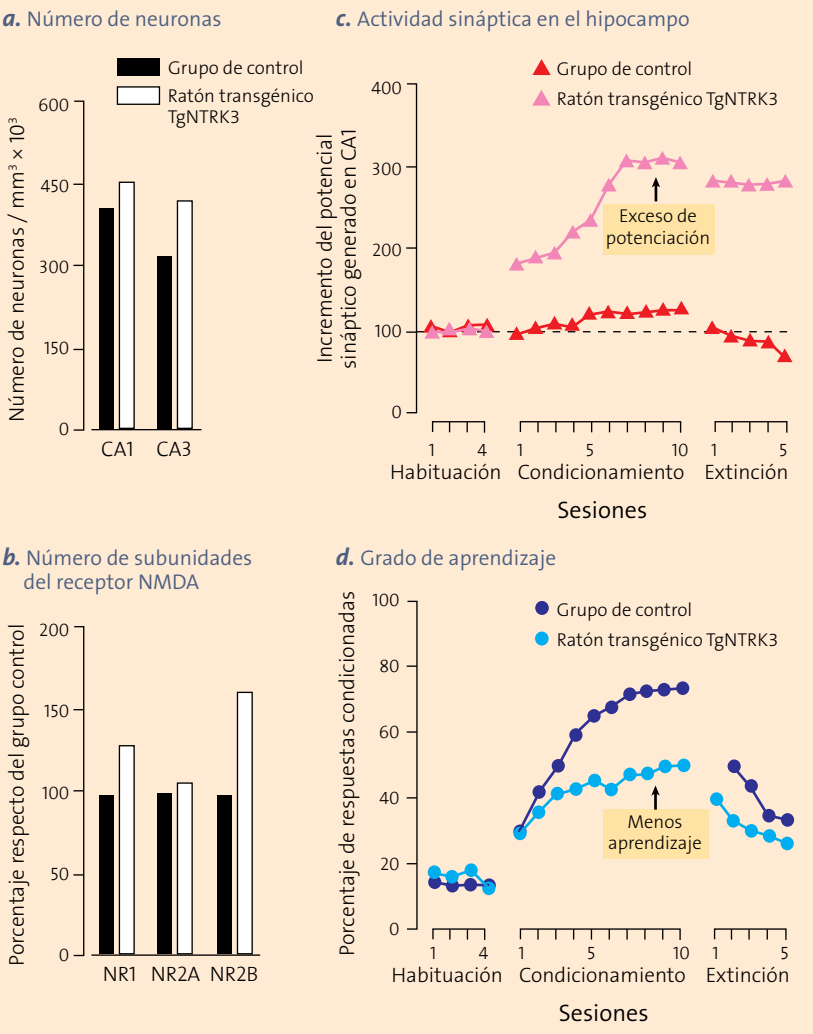
Los resultados obtenidos mostraron de modo convincente que el potencial sináptico, evocado en CA1 por estimulación de las colaterales de Schaffer, incrementa ligeramente en su pendiente (medida en milivoltios por segundo) a lo largo del aprendizaje. Existe, pues, una presumible facilitación del paso sináptico propiciada por el proceso de condicionamiento.

El mismo estudio reveló otra novedad: la inducción experimental de PLP en esa sinapsis bloqueaba el aprendizaje del animal sometido a condicionamiento. Quedaba confirmada, en un animal despierto y alerta, la relación entre la PLP inducida de modo experimental y la potencia-

lidación y almacenamiento de la información generada durante el aprendizaje asociativo. Un proceso que tiene lugar, al menos, en el hipocampo y opera mediante la activación de la cascada molecular intracelular que se inicia a partir de la interacción entre PLCγ con su sitio correspondiente en el receptor TrkB.

Más tarde, y en colaboración con Gruart y el grupo de Mara Dierssen, del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, investigamos la contribución de la neurotrofina NT-3 al aprendizaje asociativo. En este caso, utilizamos ratones transgénicos (TgNTRK3) los cuales sobreexpresan el receptor (TrkC) para dicha neurotrofina. La sobreexpresión de TrkC produjo, entre otras alteraciones, un incremento en la densidad celular en la región CA3 del hipocampo y un aumento de las subunidades NR1 y NR2B del receptor glutamatérgico NMDA.

Desde el punto de vista funcional, tales alteraciones crearon una disociación entre los cambios en potenciación en la sinapsis entre CA3 y CA1 y el aprendizaje asociativo adquirido por el animal. Así, mientras que los ratones TgNTRK3 aprendieron menos que los ejemplares de control correspondientes, la sinapsis entre CA3-CA1 se potenció a lo largo del condicionamiento hasta valores muy superiores a los alcanzados por los controles. En resumen, no todo incremento en la potenciación sináptica es indicativo de una mayor capacidad de aprendizaje; cabe la posibilidad de la disociación entre una notable potenciación, o plasticidad, sináptica y un déficit en el aprendizaje de una sencilla prueba de tipo asociativo.



LA NT-3 INFLUYE EN EL CONDICIONAMIENTO CLÁSICO

La neurotrofina NT-3 está relacionada con la capacidad de aprendizaje asociativo. Los ratones transgénicos que sobreexpresan el receptor (TrkC) para la neurotrofina NT-3 presentan un déficit en la adquisición del condicionamiento clásico del reflejo corneal, a la vez que una potenciación excesiva de la sinapsis entre las células piramidales de CA3 y CA1 del hipocampo.

ción sináptica fisiológica que tiene lugar durante el proceso natural de aprendizaje.

En un estudio farmacológico adicional corroboramos que la PLP inducida de modo experimental y la potenciación sináptica fisiológica que tiene lugar durante el aprendizaje requiere la participación del receptor de tipo NMDA para el neurotransmisor glutamato.

Estas técnicas de registro *in vivo*, puestas a punto en nuestro laboratorio, pueden aplicarse en ratones transgénicos, *knock-out* y *knock-in* condicionales, mutantes espontáneos, etcétera.

Aunque solía darse por cierto que había un lugar en el cerebro para cada tipo de aprendizaje, cualquier tipo de aprendizaje, incluido el utilizado en este estudio, presenta un carácter distribuido entre muchas estructuras nerviosas corticales y subcorticales. Además de lo mostrado sobre cerebelo e hipocampo, otras estructuras (núcleo rojo, núcleo amigdalino o séptum) modifican su

actividad durante el condicionamiento clásico del reflejo corneal.

En la generación de las respuestas condicionadas palpebrales destaca la corteza motora. En colaboración con A. Múnera y Julieta Troncoso, de la Universidad Nacional de Bogotá, hemos investigado sobre ratones silvestres la contribución de la corteza motora primaria al aprendizaje asociativo. Se condicionó el movimiento de protracción de las vibrisas, que forma parte de su actividad motora exploratoria.

La amplitud del potencial evocado en la corteza motora por la presentación del estímulo condicionado (un breve choque eléctrico aplicado en la raíz de una vibrisa) aumentó en el transcurso de la sesiones de condicionamiento, prueba de una potenciación de las vías aferentes procedentes de la corteza somatosensorial, es decir, de la zona de los barriles donde termina la información sensorial de los mecanorreceptores alojados en la base de las vibrisas.

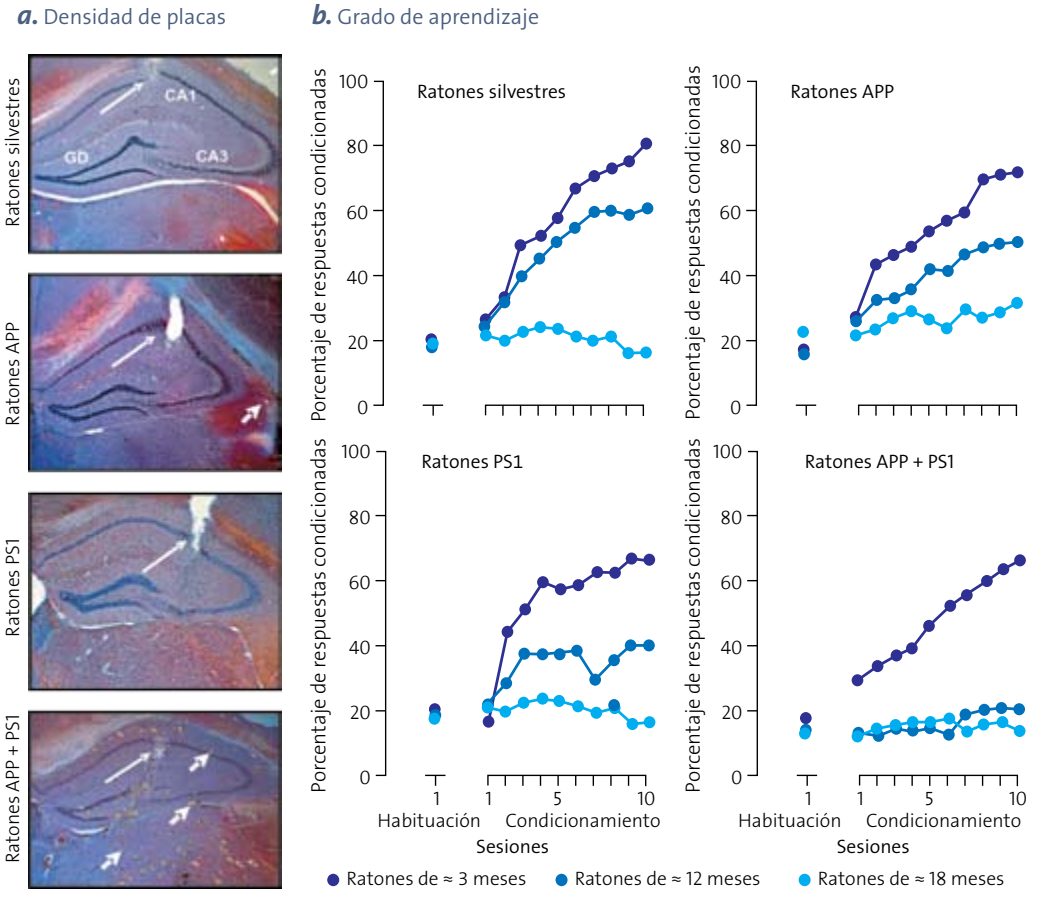
Confirmamos, asimismo, que la actividad de las neuronas de la corteza motora primaria se incrementa antes del inicio de la respuesta condicionada (es decir, del movimiento de las vibrisas), lo que sugiere una posible relación causal entre ambos fenómenos.

Ratones transgénicos con alzhéimer

A propósito de la enfermedad de Alzheimer, importa dilucidar si el déficit en la capacidad de aprendizaje y memoria es una consecuencia directa de la aparición de depósitos del amiloide beta, con la consiguiente formación de placas, o si existe una depresión previa de la transmisión sináptica. Junto con Elena Porras, Eduardo Domínguez del Toro y Antonio Rodríguez Moreno, de nuestro laboratorio, abordamos la capacidad de aprendizaje asociativo en ratones que sobreexpresan la proteína precursora de amiloide beta, a edades menores de 10 meses.

En los ratones transgénicos que hemos utilizado, el depósito del amiloide beta no comienza hasta los 13 meses. Estos múridos sobreexpresan una forma mutada (V642I) de la proteína precursora del amiloide beta: la APPLd2.

El experimento se realizó con ratones silvestres de 3 y 10 meses de edad y ejemplares APPLd2



AMILOIDE BETA Y APRENDIZAJE

Los ratones transgénicos que sobreexpresan la proteína precursora del amiloide beta (APP), la preselinina 1 (PS1) o ambas (APP + PS1) pierden su capacidad de aprendizaje asociativo antes que los ratones silvestres de la misma edad. Esta pérdida de la capacidad de aprendizaje no está asociada con la densidad de placas de amiloide beta (*flechas cortas en a*). Las flechas largas en *a* indican el rastro dejado por los electrodos de estimulación o registro.

también con 3 y 10 meses de vida. Abordamos su capacidad de aprendizaje mediante el condicionamiento clásico del reflejo corneal. Seguimos un paradigma de traza. El condicionamiento consistió en la aplicación de un estímulo eléctrico, muy breve (50 microvoltios) y débil (1,5 x umbral), sobre la rama supraorbitaria del nervio trigémino, continuado, 250 milisegundos más tarde, por otro estímulo, intenso (500 microvolios, 2-3 x umbral), aplicado en el mismo lugar.

Los ratones silvestres de 3 y 10 meses, así como los ratones APPLd2 de 3 meses de edad aprendieron la prueba a un ritmo similar, alcanzando una respuesta máxima (entre 60 y 70 por ciento de respuestas condicionadas por sesión) a partir de la quinta o sexta sesión. Por el contrario, los ratones APPLd2 de 10 meses fueron incapaces de adquirir tal aprendizaje asociativo. Tamaña frustración no se debió a problemas de tipo motor, ya que todos los animales silvestres y transgénicos presentaron un reflejo corneal normal.

En un estudio posterior, llevado a cabo con mis colaboradores Gruart y Juan Carlos López Ramos, abordamos la capacidad de inducción de PLP en la sinapsis entre CA3 y CA1 en la corteza del hipocampo. Trabajamos, *in vivo*, sobre ratones silvestres y transgénicos de hasta 18 meses de edad. Se observó que los individuos APPLd2 presentaban una PLP de menor duración y de fatiga más rápida que la que evidenciaban los especímenes silvestres de su misma edad. Demostramos que la transmisión sináptica en el hipocampo y la adquisición de respuestas palpebrales condicionadas están afectadas en ratones transgénicos que emulan la enfermedad de Alzheimer, antes incluso de la aparición de placas amiloideas. Conviene, no obstante, advertir que los ratones silvestres presentan los mismos déficits de aprendizaje y de inducción de PLP cuando alcanzan cierta edad, sin que eso implique depósitos de amiloide beta.

De lo anterior se infiere que el estudio de las capacidades funcionales en ratones adultos y su progresivo deterioro con la edad constituye un tema de interés por sí mismo, con independencia de los modelos experimentales desarrollados en ratones con alzhéimer.

A modo de conclusión

En resumen, el aprendizaje, aunque sea de una tarea tan simple como asociar un sonido con un soplo de aire aplicado a la córnea, requiere la participación de múltiples estructuras cerebrales. El aprendizaje y su memorización constituye una tarea distribuida por muchos circuitos nerviosos. Ahora bien, cada estructura cerebral contribuye con un elemento distinto.

En el caso del condicionamiento clásico del reflejo corneal, el núcleo motor facial elabora una respuesta de tipo tónico, opuesta a la típica respuesta fásica que caracteriza el reflejo de parpadeo. La respuesta motora aprendida se genera y controla en la corteza cerebral, mientras que el cerebelo contribuye a que el movimiento palpebral sea lo más regular y estable posible, evitando oscilaciones y pérdidas de ritmo en la respuesta. Por su parte, el hipocampo interviene en el proceso cognitivo de reconocer lo que se aprende y determinar qué estímulo avisa del soplo de aire que vendrá después.

Todo lo anterior ocurre, en el cerebro del hombre y de los animales, de forma simultánea y coordinada, para posibilitar la integración dinámica de lo que se hace, se aprende y se memoriza.

José María Delgado García *es catedrático de fisiología y director de la división de neurociencias de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 34

ISTOCKPHOTO / JKITAN

Para saber más

Building new motor responses: The eyelid conditioning revisited. J. M. Delgado García y A. Gruart en *Trends in Neurosciences*, vol. 29, págs. 330-338; 2006.

Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice. A. Gruart, M. D. Muñoz y J. M. Delgado García en *Journal of Neuroscience*, vol. 26, págs. 1077-1087, 2006.

Mutation at the TrkB-PLC g-docking site affects hippocampal LTP and associative learning in conscious mice. A. Gruart et al. en *Learning and Memory*, vol. 14, págs. 54-62, 2007.

Dissociation between CA3-CA1 Synaptic Plasticity and Associative Learning in TgNTRK3 Transgenic Mice. I. Sahún et al. en *Journal of Neuroscience*, vol. 27, págs. 2253-2260, 2007.

Differential and timed contributions of identified hippocampal synapsis to associative learning in mice. A. Gruart et al. en *Cerebral Cortex*, en línea, 20 de mayo de 2014.

En nuestro archivo

Neurobiología del parpadeo. J. M. Delgado García y A. Gruart en *MyC* n.º 3, 2003.

Técnicas de estudio

Más de un siglo de investigación, miles de experimentos y múltiples modelos de aprendizaje. ¿Algún resultado? Los alumnos de hoy no aprenden mejor que los de antaño, pese a que deben asimilar más conocimientos. Sin embargo, existen ciertas reglas de oro que no deben olvidar

STEVE AYAN

DESCUBRA SUS POSIBILIDADES

Existen tantas formas de aprendizaje como capacidades y conocimientos posibles. Los psicólogos de la memoria investigan por qué vía se consigue lo mejor en cada caso.

MEIKE TEICHMANN

EN SÍNTESIS

Bien memorizado, bien recordado

1 En el aprendizaje participan distintos sistemas de memoria que se subdividen, grosso modo, en conscientes e inconscientes.

2 Las pruebas de autoevaluación, el estudio fraccionado y las aclaraciones de tipo «¿por qué?» se encuentran entre las técnicas de aprendizaje más efectivas. Una de las menos útiles es la lectura repetitiva.

3 Si la adquisición de conocimiento se acompaña de sentimientos positivos, las posibilidades de su fijación en el cerebro aumentan.

Al inicio de la clase, la profesora se dirige a mí. «Merhaba, Steve bey. Nasılsiniz?» Tranquilo, enseguida lo tienes, me digo. Y contesto: «Merhaba! Çokiyiyim. Te ... teşe ... teşeküler!»* A lo que ella responde: «Çok iyi! Muy bien».

Aunque son mis primeros pinitos en el aprendizaje del turco, pienso que de joven se me daban mejor las lenguas extranjeras. Claro que por entonces mi cabeza trabajaba con mayor agilidad. ¿O solo lo imagino porque soy consciente de que ya no tengo veinte años y sé que el cerebro pierde flexibilidad a medida que pasa el tiempo?

Las convicciones sobre las propias capacidades mentales (metacogniciones) influyen en la manera en que nos autoevaluamos y juzgamos nuestro rendimiento, pero también pueden impedir que aprendamos con éxito. Thomas Hess, de la Universidad de Carolina del Norte en Raleigh, constató ese efecto en un grupo de personas mayores. Los experimentadores presentaron a los probandos diversas palabras relacionadas con la tercera edad; algunas de ellas transmitían un cierto sentido negativo (senil), otras reflejaban un significado positivo (sabio). En unas pruebas de memoria posteriores, los participantes que habían leído términos negativos puntuaron peor. Al parecer, la falta de autoconfianza reducía su capacidad de retención memorística.

En la moderna sociedad del conocimiento, la lluvia de informaciones es continua. Debemos adaptarnos a constantes avances técnicos, a métodos de trabajo novedosos y a formas de comunicación cambiantes. Ello supone una actualización ininterrumpida de los conocimientos a fin de aprender competencias nuevas y mantenernos al día. En épocas pasadas, el ciclo de aprendizaje podía darse por finalizado una vez se superaba la educación escolar y la etapa de formación profesional o superior. En cambio, el lema actual reza: «Estudia durante toda la vida». También ha cambiado la forma de emplearse en los estudios. Si antes se basaba sobre todo en procedimientos estables (memorizar la lección, por ejemplo), hoy por hoy los alumnos tienen mayor libertad para manejarse con los contenidos.

MEIKE TEICHMANN

*En castellano: «Buenos días, ¿cómo está usted?» «¡Buenos días! Muy bien, ¡gracias!»

El arte de aprender

Ahora más que nunca debemos formarnos de manera activa, objetivo que demanda sobre todo la intervención de las capacidades metacognitivas. Se debe aprender a aprender.

Lo cierto es que ya lo hacemos. Cada uno de nosotros se forja de modo automático una idea sobre cómo puede retener de la mejor forma posible contenidos determinados. Seguimos ciertas estrategias de aprendizaje y empleamos métodos que se corresponden con nuestros presumibles talentos. Con frecuencia no somos conscientes de ello. Aquí surge el peligro, pues muchas personas aplican sistemas de aprendizaje erróneos, los cuales, más que facilitar, entorpecen la adquisición de nuevos conocimientos.

En 2013, el equipo de psicólogos dirigido por Robert Bjork, de la Universidad de California en Los Ángeles, examinó las técnicas de estudio preferidas por los universitarios estadounidenses. El análisis de una amplia muestra de encuestas reveló cuatro yerros frecuentes entre el alumnado:

• **Error número 1:** Cuanto más, mejor. A menudo los alumnos intentan estudiar el máximo contenido posible de una tacada; engullen cada lección y su contenido. Sin embargo, según los investigadores, un aprendizaje bien distribuido y escalonado aporta mejores resultados. En lugar de memorizar cincuenta palabras en un solo día es preferible estudiar diez términos cada tarde.

• **Error número 2:** Ir a piñón fijo. Sea por costumbre o porque, supuestamente, va con la manera

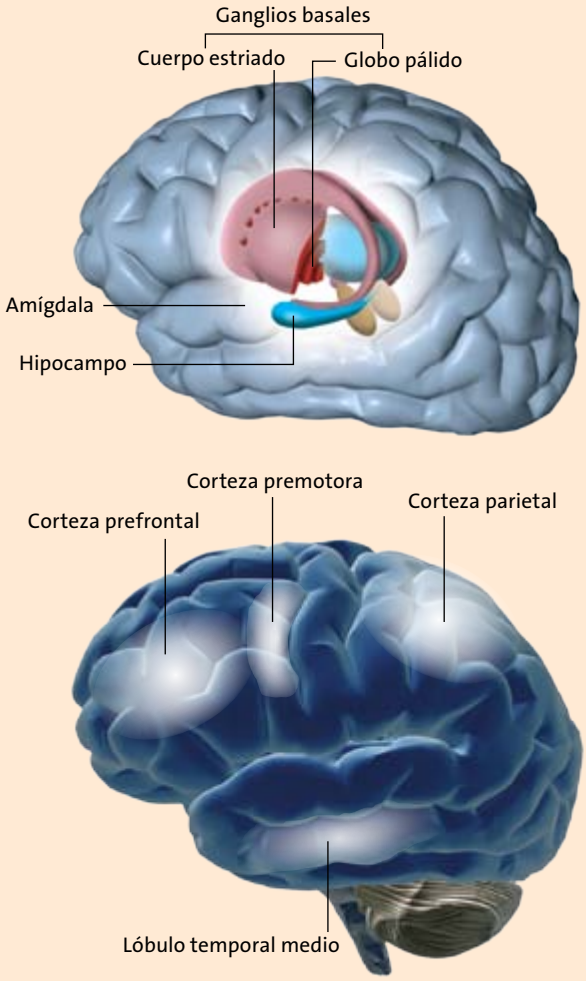
Consciente frente a inconsciente

A grandes rasgos, la memoria humana se divide en dos sistemas: una declarativa (explícita) y una no declarativa (implícita). Mientras que la primera contiene elementos aprendidos de forma consciente y recuperables (desde el preámbulo de la Constitución hasta el PIN del móvil), en la segunda se guardan las interconexiones inconscientes y las aptitudes. Ambas modalidades de memoria se hallan bastante separadas la una de la otra desde un punto de vista funcional y anatómico.

El hipocampo, en el lóbulo temporal medio, funciona como centro del aprendizaje consciente. Por el contrario, la adquisición de conocimientos no declarativos requiere de más áreas cerebrales: la amígdala, los ganglios basales, las cortezas premotora y prefrontal (en la región anterior del cerebro), así como parte de la corteza parietal.

Atarse los cordones, conducir un vehículo o nadar son procesos que, una vez automatizados, ya no necesitan de un control consciente. Lo aprendido explícitamente también puede trasladarse a la memoria implícita. Ello sucede, sobre todo, en la coordinación de movimientos.

Por el contrario, el conocimiento semántico se aprende de manera consciente («Palma es la capital de Mallorca»), pero se modifica, a menudo de forma inadvertida, al ser recuperado, de manera que recibe nuevos matices (por ejemplo, una nota emocional especialmente positiva tras unas vacaciones en la isla). Numerosas investigaciones constatan, además, lo propensa que es la memoria humana a las distorsiones (si no, algunas vacaciones no nos resultarían, desde la retrospectiva, tan románticas).



GEHIRN UND GEIST / MEGANIM

de ser, muchas personas se basan siempre en la misma estrategia de estudio: marcan o subrayan en el libro los párrafos que les parecen importantes y los repasan una y otra vez. Sin embargo, es la variedad la que contribuye a anclar los conocimientos en el cerebro. Repetir sin cesar el diálogo que el profesor ha puesto como ejemplo en el curso de idiomas resulta menos productivo que leer el texto, escucharlo, decirlo en voz alta para sí mismo y poner en práctica los modismos aprendidos. Cuanta más diversidad, mejor.

• **Error número 3:** Marcar sin pensar. La recopilación pasiva de datos, sin digerirlos o desarrollarlos, supone a menudo una pérdida de tiempo. Por el contrario, si se expresa el conocimiento con las propias palabras y se aplica y traslada a otros ejemplos, se conseguirán mejores resultados. Entender una norma gramatical resulta más útil que aprendérsela de memoria.

• **Error número 4:** Miedo a equivocarse. Para no parecer tonto, algunos individuos evitan la autoproducción (chapurrear unas frases en una lengua en la que no se está todavía versado, por ejemplo). La timidez resulta en este caso contraproducente, ya que la repetición activa de lo aprendido, aunque sea rudimentaria, resulta efectiva. Practique el idioma que está aprendiendo cuando coincida con un nativo. En el peor de los casos, obtendrá de respuesta una expresión de desconcierto.

Con todo, ¿pueden formularse reglas generales válidas para el estudio? Cada proceso de aprendizaje apenas se asemeja a otro: entrenarse en una disciplina deportiva (sea el tenis o el tiro con arco) es distinto a estudiar para la selectividad o aprender programación.

Una de las conclusiones más destacadas que ha aportado la psicología del aprendizaje al cabo de

Aprender para la vida

Motivos intrínsecos que se desarrollan «desde dentro hacia afuera» (la curiosidad, por ejemplo) favorecen el éxito en el aprendizaje más que los extrínsecos (el deseo de elogios y reconocimiento). Así lo indica un antiguo dogma. Sin embargo, la cuestión no está del todo clara: existen estudios que revelan que el prestigio o el dinero pueden igualmente estimular el aprendizaje aunque solo sea como medio para un fin.

(«Interests and learning». U. Schiefele en *Encyclopedia of the science of learning*, págs. 1623-1628. Springer, Heidelberg, 2012)

Los cinco métodos más aconsejables

El psicólogo John Dunlosky, de la Universidad estatal de Kent, ha revisado junto con sus colaboradores alrededor de 700 trabajos que someten a un test práctico las diversas técnicas de aprendizaje. A partir de estos datos, los investigadores establecen una jerarquía que va desde recomendable hasta obstaculizador. Entre los menos exitosos se encuentran el resaltado de informaciones (marcar un texto) y la lectura repetida. Sin embargo, según las encuestas, estos son los métodos más difundidos entre los estudiantes. El equipo de Dunlosky valoró otros cinco métodos como útiles:

1. Autoevaluación
La forma más segura de retener nuevos conocimientos consiste en expresarlos de manera activa. Resulta beneficioso explicar a otras personas lo que se ha aprendido y dejarse acribillar a preguntas. Ello revela el contenido que queda por entender.

La autoevaluación surte efecto incluso cuando apenas se tienen conocimientos sobre un asunto. Los investigadores pidieron a los probandos que explicaran lo que sabían sobre un tema antes de comenzar la respectiva unidad didáctica. Tras este árido ejercicio, en las siguientes lecciones retuvieron más información que sin él. Al parecer, la preparación mental ayuda a incorporar nuevos conocimientos a los ya existentes.

2. Aprender en porciones manejables
Aprender en pequeñas dosis a lo largo del tiempo resulta por lo general más efectivo que «tragarse» una gran cantidad de conocimientos de forma concentrada. Debe distribuirse el plan de estudios en segmentos lo más manejables posible e introducir de forma regular fases de comprobación y de distensión entre las unidades didácticas.

3. Preguntarse por qué
¿Cómo es que la teoría de la evolución proporciona una explicación para la biodiversidad? ¿Por qué motivo en italiano los adjetivos se ponen a veces delante y otras detrás del sustantivo? ¿Por qué una persona no puede hacerse cosquillas a sí misma? Si se incita a argumentar, reflexionar y no conformarse, las respuestas suelen fijarse mejor.

Los pedagogos saben que sirve de poco bombardear a los alumnos con respuestas prefabricadas. ¿Cuál es el problema? ¿Por qué vale la pena resolverlo? ¿Y cómo puede lograrse? Por regla general, los estudiantes sacan más provecho de tales preguntas. Pero muchas lecciones y libros de texto ofrecen pocos alicientes para inferir por uno mismo. Un posible motivo: puede tardar en encenderse la bombilla. Dar las soluciones funciona más rápido, pero también peor.

4. Saber lo que (aún) no se sabe
Muy similar a preguntarse el porqué, es lo que los psicólogos denominan «autoexplicación». Aquí no se insiste en el contenido del aprendizaje en sí mismo sino en el propio trasfondo: ¿qué tiene que ver con lo que ya sé? ¿Me recuerda a algo? ¿Cómo encaja en mis conocimientos previos? ¿Dónde tengo lagunas todavía? Una ventaja de este método estriba en que el conocimiento metacognitivo activado de esta manera facilita abrirse camino por entre la jungla de información. A menudo ayuda a conocer lo que (todavía) no se conoce.

5. Aprender de forma variada
Leer, anotar conceptos clave, autoexplicarse las interrelaciones, contárselas a otros y hacerse preguntas. La mezcla de métodos ofrece la mejor garantía para una recordación robusta.

(«Improving student's learning with effective learning techniques: Promising directions from cognitive and educational psychology». J. Dunlosky et al. en *Psychological Science in the Public Interest*, vol. 14, págs. 4-58, 2013)

¿Ahora además tenemos que aprender a aprender? La verdad es que ya lo hacemos

más de cien años de investigación es que existen diferentes sistemas de memoria, los cuales funcionan con independencia unos de otros. En parte, para cada uno existe una máxima.

¿Quiere usted mejorar su bagaje cultural con datos y observaciones ingeniosas y así brillar en las conversaciones informales? La memoria semántica entra aquí en juego, pues contiene informaciones almacenadas y recuperables de forma consciente. En el hipocampo se encuentra su centro de control. Se trata de una estructura curva con nombre de caballito de mar y que se aloja en la parte interna del lóbulo temporal medio [*véase* «El hipocampo, un enigma por resolver», por Helmut Wicht; CUADERNOS DE MENTE Y CEREBRO n.º 1, 2012] . Su capacidad de procesamiento representa algo así como el cuello de botella del aprendizaje de datos. Sin embargo, el estudiante no solo debe escoger bien las informaciones que desea recodar (su cerebro no puede retenerlo todo), sino también dotarlas de significado.

Los efectos beneficiosos de estas medidas las puede comprobar el lector en el estudio de acontecimientos históricos. Si los viste con narraciones vívidas, incluso emocionales, su memorización resulta más sencilla. ¿Por qué motivo? El hipocampo

se encuentra en estrecha conexión con la vecina amígdala, la cual asigna significado emocional a los estímulos sensoriales. De ahí que, por lo general, recordemos mejor los sucesos que desatan sentimientos.

Si el objetivo es aprender la práctica de algún deporte (jugar a tenis o a golf), no existe mejor camino que el de ejercitarse en ello regularmente, ya que de esta forma se activará la memoria procedimental. Las áreas premotora y motora de la corteza cerebral almacenan programas de movimientos que los ganglios basales (estructura que se halla cerca de la base del cerebro) ajustan con precisión. El tenista o el golfista novel se imagina los movimientos que debe coordinar, los descompone en pasos individuales y los ensaya y corrige hasta que, poco a poco, los ejecuta de forma automática. El cuerpo es una máquina de costumbres, por lo que no basta con almacenar la información.

En la tranquilidad reside la virtud

¿Le interesa al lector adquirir alguna destreza para maniobras concretas, como negociar un asunto con un superior o flirtear con un colega? Con frecuencia, en estos casos no es el conocimiento limitado lo que desbarata los planes, sino la zozobra, el darle vueltas al asunto. En el momento decisivo resulta esencial mantenerse relajado y «convocar» al genio que llevamos dentro.

El control de acción que se requiere lo proporcionan regiones del lóbulo frontal, entre ellas, la corteza prefrontal. Para reforzarla tiene que darse la correspondiente situación una y otra vez, es decir, de manera sistemática (con un grado de dificultad creciente). Si lo desea, puede usted ponerse a prueba en una reunión de ventas simulada o durante una charla en el bar.

Resumiendo, la mejor manera de aprender depende al menos del tema, la situación y la finalidad del aprendizaje. Pero ¿qué hay de la personalidad? ¿No resulta también decisiva? «Las preferencias individuales no desempeñan una función tan importante en el aprendizaje», asegura la psicóloga Elsbeth Stern, del Instituto Federal de Tecnología de Zúrich. Es cierto que algunas personas tienen más facilidad para aprender, pero el modo de conseguirlo no obedece tanto al tipo de personalidad de cada uno como se tiende a pensar.

La mayoría de las veces aprendemos incluso sin darnos cuenta de ello. Evitamos el escalón con el

MEIKE TEICHMANN

que tropezamos últimamente; nos preparamos una réplica para el próximo sermón del jefe, o evitamos con antelación que nuestros hijos se fijen en la enorme bolsa de caramelos que ocupa una de las estanterías del supermercado.

En consecuencia, no podemos no aprender nada. Sin embargo, por lo general queremos disponer de los recursos necesarios para determinados objetivos. Algunas máximas pueden allanarnos el terreno:

• **Regla de oro número 1**: Quien quiere aprender, debe elegir. La capacidad de discriminar lo importante de lo irrelevante, de concentrarse en la información esencial, constituye el primer paso para un aprendizaje exitoso. Es mejor afrontar con coraje las lagunas que acumular detalles anecdóticos y perderse entre ellos. Por supuesto que la cantidad de materia necesaria para el estudio depende de múltiples factores (el tiempo del que se dispone y el propio talento, entre otros). Oriéntese por aquellos que persiguen la misma meta que usted (los círculos de estudiantes y grupos de aprendizaje aportan este útil efecto secundario).

• **Regla de oro número 2:** Quien quiere aprender, debe relacionar. Nada de lo que aprendemos se encuentra aislado. Cada fecha, cada vocablo, cada teoría científica y cada paso de danza se integra en lo que ya sabemos o dominamos. Como en una gran red, establecemos relaciones entre elementos que, en principio, no tienen nada que ver. La inventiva apenas conoce fronteras, por lo que la memoria resulta potencialmente inagotable.

Caminar, sentarse, estar tumbado

El movimiento hace sudar a la sustancia gris. ¿Pero ayuda la actividad motora también durante el aprendizaje? La investigación sobre cognición corporizada aporta pruebas de que la actividad muscular produce con frecuencia efectos mentales. Así, tomar impulso con los brazos favorece la imaginación, y cerrar los puños, la retención de listas de palabras. Parece que el responsable de este fenómeno se encuentra en una especie de efecto de precalentamiento: a través de la actividad motora, el cerebro pasa a un estado de excitación que también puede facilitar el aprendizaje. Por supuesto, para estudiar se requieren más elementos.

(Special issue: Modalities of body engagement in mathematical activity and learning en *Journal of the Learning Sciences*, vol. 21, 2012)

¿Con música?

Por término medio, las personas extravertidas se las arreglan mejor con música de fondo que las introvertidas. Pero la sonorización es en conjunto más bien impeditiva: la distracción echa a perder el efecto estimulante. Podemos enmascarar peor la música vocal que la instrumental.

(«The impact of background music on adult listeners: A meta-analysis». J. Kämpfe et al. en *Psychology of Music*, vol. 39, págs. 442-448, 2011)

MEIKE TEICHMANN

El caudal de conocimiento ya disponible en el cerebro decide cuándo y cómo una información novedosa se almacenará en la memoria. Las personas habituadas a estudiar retienen contenidos con mayor facilidad porque poseen más puntos de conexión. La cita «a quién más tiene, más se le dará» también sirve para la memoria.

• **Regla de oro número 3:** Quien quiere aprender, debe olvidar. Incluso los maestros de la memoria olvidan muchos datos. Al cerebro le resulta casi inevitable desechar información cuando asimila contenidos nuevos, puesto que la memoria no trabaja como un banco de datos rígido, sino como una red viva. La información más reciente desplaza a la antigua, los recuerdos se desvanecen, retornan y cada vez que se recuperan se almacenan algo cambiados. Para contribuir en la reorganización del conocimiento continuo, se intercalan con regularidad pausas y momentos ociosos entre las fases de aprendizaje intensivas. Asimismo, durante el sueño, nuestra memoria alcanza un rendimiento de «altos vuelos» al soltar lastre.

• **Regla de oro número 4:** Quien quiere aprender, debe sentir. Las emociones se hallan íntimamente ligadas con los procesos de aprendizaje. Sentimos rabia cuando olvidamos una vez más un número de teléfono o si no encontramos la manera de recordar el nombre de aquel famoso escritor. Algunas personas temen que su memoria las deje en la estacada, por lo que se bloquean aún más. Una estrategia para prevenir estas situaciones consiste en aplicar sentimientos positivos a lo aprendido. Puede que esta relación se antoje más complicada si se trata de fórmulas binomiales, términos médicos o artículos de derecho penal, pero casi siempre existe un camino para hacer agradable el aprendizaje: con juegos de pregunta y respuesta, intercambiando información con otras personas o a través de la utilidad práctica del estudio. La diversión y la creatividad constituyen ingredientes del aprendizaje que, con frecuencia, se infravaloran.

Para finalizar, atemos los puntos más importantes para el aprendizaje:

Expresar el conocimiento con las propias palabras es más provechoso que el estudio pasivo. Aunque con frecuencia esta acción requiere esfuerzo, vale la pena: busque sus propias explicaciones, establezca conexiones comprensibles y hable sobre ello con otras personas.

Con respaldo emocional resulta más sencillo aprender. Quien estudia con amigos, suele aprovechar más el estudio que si trabaja a solas con material didáctico. Sin embargo, por lo común, el sistema de enseñanza sigue prescindiendo de este consejo.

***Aprendido* no significa *recordado*.** Para asegurarnos de que podemos acceder al conocimiento que hemos adquirido, es importante ponernos a prueba durante el aprendizaje. Practique la concentración también bajo estrés.

Si todo lo dicho no le sirve de nada, no desespere. Recuerde las palabras de William Shakespeare (1564-1616): «El aprendizaje es un simple apéndice de nosotros mismos; dondequiera que estemos, está también nuestro aprendizaje».

Steve Ayan *es psicólogo y redactor de* Gehirn und Geist, *edición alemana de* Mente y cerebro.

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 66

Para saber más

Gehirngerecht lernen: Eine Lernanleitung auf neuropsychologischer Grundlage. P. Gasser. Hep, Berna, 2010.

Lernen zu lernen: Lernstrategien wirkungsvoll einsetzen. W. Metzig y M. Schuster. Springer, Heidelberg, 2010 (8.ª ed.).

Ten benefits of testing and their applications to educational practice. H. L. Roediger III et al. en *Psychology of Learning and Motivation*, vol. 55, págs. 1-36, 2011.

Bestnote. Lernerfolg verdoppeln, Prüfungsangst halbieren. M. Krengel (2.ª edición). Eazybooks, Berlín, 2012.

Self-regulated learning: Beliefs, techniques and illusions. R. A. Bjork et al. en *Annual Review of Psychology*, vol. 64, págs. 417-444, 2013.

En nuestro archivo

Bases cerebrales del aprendizaje. U. Hermann en *MyC* n.º 44, 2010.

Hacia un modelo unificado de la memoria. F. Eustache en *MyC* n.º 43, 2010, y en este mismo número.

Técnicas para la estimulación del aprendizaje. G. Stix en *IyC*, octubre de 2011.

Ocho preguntas clave sobre el aprendizaje

LA REDACCIÓN

¿Qué tipo de estudiante soy?

La tipología de aprendedores constituye uno de los temas de investigación todavía abiertos en psicología. Su origen se remonta a una conocida clasificación del químico y activista ambiental Frederic Vester (1925-2003), quien propuso cuatro tipos: el visual, el auditivo, el háptico y el cognitivo. El primero retiene mejor la información gráfica; el segundo repite el contenido para sí mismo con frases fáciles de recordar; el tercero se sirve de modelos para entender los datos, y el último discute, punto por punto, el contenido del aprendizaje (de ahí que esta variante también reciba el nombre «comunicativo»). No obstante, la investigación empírica no ha confirmado que existan preferencias prefijadas a la hora de estudiar.

Las personas parecen organizarse acorde a la experiencia personal a la hora de aprender, lo cual a su vez influye en el éxito académico. Por ejemplo, quien se tiene por un aprendedor orientado a lo visual capitula pronto ante los libros de texto áridos. Así pues, la clasificación de las personas según sea su forma de estudiar funciona como una suerte de «profecía autocumplida». Más vale olvidar el tipo de aprendedor al que se pertenece y, en lo posible, usar todos los sentidos cuando se estudia.

(«Learning styles: Concepts and evidence». H. Pashler et al. en *Psychological Science in the Public Interest*, vol. 9, págs. 105-119, 2009)

MEIKE TEICHMANN

¿Influye la edad en la manera de aprender?

Sí. Las personas adultas y mayores aprovechan su bagaje de experiencias al adquirir nuevos conocimientos, por lo que, en general, centran su aprendizaje en lo que ya saben. Sustituyen el método del ensayo y error, más propio de los jóvenes, por el predominio de las reglas. Es decir, en lugar de probarlo todo desde abajo, parten de las analogías con fenómenos que les resultan familiares. A escala neuronal, esta tendencia se refleja en el aumento de la actividad en las áreas frontales, las cuales participan de manera decisiva en el control de la acción.

Hoy en día se sabe que el cerebro adulto genera neuronas nuevas, como sucede en el hipocampo. Investigadores del grupo de Wei Deng y Fred Gage, del Instituto Salk en La Jolla, descubrieron en animales que las nuevas células en el giro dentado (una parte del hipocampo) eran las responsables de conectar temporal o espacialmente los acontecimientos que se producen de manera paralela (una capacidad elemental de la memoria). Aunque la plasticidad decae de manera progresiva al iniciarse la edad adulta, nunca desaparece por completo.

(*Wenn das Gehirn älter wird*. A. Aleman. C. H. Beck, Múnich 2013; «New neurons and new memories: How does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory?» W. Deng et al. en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 11, págs. 339-350, 2010)

¿La gimnasia cerebral impulsa la memoria?

Crucigramas, rompecabezas, actividades de concentración. Supuestamente, resolver con regularidad ejercicios de gimnasia cerebral fortalece la memoria. Sin embargo, este enunciado se ha puesto en tela de juicio. Un equipo dirigido por Adrian Owen, de la Universidad de Cambridge, confirmó con más de 11.000 probandos que, tras seis semanas de ejercicios en línea para el entrenamiento de la inteligencia, solo se produjeron avances en aquellos ámbitos en los que entrenaron. No se observó una mejoría generalizada. En otras palabras, a quien se devane los sesos buscando un «neurotransmisor de cuatro letras que comienza por *G*» es posible que el ejercicio le ayude a encontrar la palabra en cuestión; no obstante, es improbable que aumente su capacidad para retener palabras extranjeras o acrónimos (sea GABA u otro).

Ulman Lindenberger, del Instituto Max Planck para la Investigación en Educación de Berlín, recomienda que antes que decantarse por practicar la gimnasia cerebral se opte por tareas que requieran cuerpo, mente e interacción social. Como el baile. La actividad corporal, la memorización de secuencias de pasos y el ambiente con personas afines surtirá un triple efecto.

(«Putting brain training to the test». A. Owen et al. en *Nature*, vol. 465, págs. 775-778, 2010; «Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced?» C. Hertzog et al. en *Psychological Science in the Public Interest*, vol. 9, págs. 1-65, 2009)

¿Promueve el mundo digital la estupidez?

En 2012, el director de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Ulm, Manfred Spitzer, planteó en su superventas *Demencia digital* una aguda tesis: la omnipresencia de las nuevas tecnologías, entre ellas, el teléfono móvil, la tableta o las redes sociales en línea debilitan las capacidades cognitivas. ¿Es cierto? En gran medida, depende del uso que se haga de ellas. Si bien su utilización reduce la práctica de ciertas tareas que estas tecnologías realizan por nosotros (calcular, corregir un texto, memorizar y marcar un número de teléfono, etcétera), se ha constatado que favorecen la memoria operativa o el cambio fluido entre diversas tareas en las personas habituadas a trabajar con ordenadores e Internet. En conclusión, no puede hablarse de una disminución de la inteligencia general o capacidad de memoria.

Cada vez más personas emplean medios auxiliares electrónicos con fines didácticos, sea un entrenador de vocabulario a través del teléfono inteligente o un curso de cocina en línea. En tiempos de vacas flacas en los presupuestos de educación, proliferan los cursos y las tutorías de las universidades que se ofrecen como aprendizaje a distancia a través de la Red. Las informaciones y los ejercicios están de este modo siempre disponibles desde casi cualquier lugar. Además, solo se necesita colgar el contenido una vez en la página web, lo que ahorra tiempo y costes. No obstante, el vínculo personal entre alumno y profesor se debilita. En general, las plataformas de aprendizaje digital exigen mayor capacidad para la autoorganización del aprendizaje.

De la misma forma que medios de comunicación como la radio o la televisión cambiaron los hábitos perceptivos de las personas, la revolución digital no pasará sin dejar huella en los humanos. Sin embargo, no existe por ello motivo para una inquietud generalizada.

(*Demencia digital*, por M. Spitzer. Ediciones B, 2013; «Children, wired: For better and for worse». D. Bavelier en *Neuron*, vol. 67, págs. 691-701, 2010; «Online learning: Campus 2.0». M. M. Waldrop en *Nature*, vol. 495, págs. 160-163, 2013)

MEIKE TEICHMANN

¿Tiene límites nuestro espacio cerebral de almacenamiento?

La comparación de la memoria humana con un disco duro inspirada en el mundo de la informática resulta pertinaz. Si bien un chip puede contener mucha información, aunque limitada, el cerebro funciona de forma distinta que un ordenador. Aparte de que las personas disponemos de sistemas de aprendizaje variados, cada uno de ellos presenta una capacidad potencialmente inagotable. No debería compararse la memoria humana con un cajón rígido; antes bien, funciona como una red en constante cambio y capaz de establecer numerosas conexiones casi a voluntad.

(*Das Konnektom. Erklärt der Schaltplan des Gehirns unser ich?* S. Seung. Springer, Heidelberg, 2012)

¿Aprendemos siempre de forma consciente?

No. La mayoría de los procesos de aprendizaje ocurren de manera inconsciente. En psicología se diferencia la memoria declarativa o explícita de la no declarativa e implícita. Desde el punto de vista neuroanatómico, ambas trabajan de forma separada, según se comprobó ya en la década de los cincuenta del siglo XX a partir del caso Henry Molaison (1926-2008). Los neurocirujanos extirparon del cerebro de este paciente epiléptico, conocido en la literatura médica como H. M., los focos que le provocaban los tormentosos calambres. También extrajeron una gran parte del hipocampo (estructura cerebral decisiva para la memoria declarativa) en ambos hemisferios del cerebro. La operación alivió de inmediato a H. M. de los dolores, mas este pagó un alto precio por ello: a partir de ese día no fue capaz de retener ninguna información nueva, o dicho con más precisión, era incapaz de almacenar nuevos datos de manera consciente.

Al cabo de pocos segundos de presentarle a una persona, H. M. olvidaba de quién se trataba. Sin embargo, se descubrió que si un sujeto le ofrecía la mano para saludarle tras una presentación previa en la que el individuo portaba una chincheta oculta, con la que había provocado dolor a H. M., este se negaba a repetir el apretón de manos. En esos momentos, Molaison no recordaba nada del primer encuentro, pero ¿darle la mano a un «desconocido»? Mejor no.

(«What's new with the amnestic patient H. M.?» S. Corkin en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, págs. 153-160, 2002; «Naturaleza y extensión del aprendizaje implícito». R. Schumacher y E. Stern en *Mente y cerebro*, n.º 36, págs. 32-37, mayo de 2009)

¿Podemos aprender durante el sueño?

Sí y no. Dormir sirve, entre otras funciones, para consolidar la memoria. En el transcurso del sueño se suprimen las conexiones superfluas y se generan nuevas sinapsis y neuronas. Al parecer, ello causa que durante el sueño revivamos experiencias del día. Según demostró el grupo dirigido por Jan Born, de la Universidad de Tubinga, recordamos mejor las palabras que hemos memorizado justo antes de irnos a la cama. Además, parece posible mejorar la sensibilidad de regiones del cuerpo mediante la estimulación directa de ciertas áreas de la corteza cerebral.

Sin embargo, la idea de que podemos almacenar conocimiento durante el sueño a través de una grabación que nos recita de forma subliminal el contenido que queremos aprender es una patraña. Mejor mantenga los dedos apartados de ofertas como *Super learning*, *Deep learning* o como quieran llamarse. En una ocasión, el actor Woody Allen bromeó sobre su experiencia con un método de lectura rápida que le permitió leer *Guerra y Paz* de Tolstoi en un abrir y cerrar de ojos. ¿Qué recordaba de la obra? «Trataba sobre Rusia.»

(«Learning without training». C. Beste y H. R. Dinse en *Current Biology*, vol. 23, págs. R489-R499, 2013; «The memory function of sleep». S. Diekelmann y J. Born en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 11, págs. 114-126, 2010)

¿Empleamos solo una parte de nuestro cerebro?

¿El 30 por ciento? ¿Quizás el 10? ¿O incluso solo el 5 por ciento? Una y otra vez se escucha el rumor de que las personas aprovechamos una pequeña parte de nuestra capacidad cerebral. Entonces, ¿por qué llevamos a cuestas tantas neuronas en barbecho?

La propuesta de que en cada uno de nosotros duerme oculto un potencial insospechado resulta tentadora. Nuestra materia gris trabaja siempre al límite acorde con las exigencias que le demandamos. Así, el cerebro de un sujeto que haraganea en el sofá frente al televisor realizará menos trabajo que el de quien repasa, como entretenimiento, los cálculos de la teoría de la relatividad de Einstein. Con todo, la cabeza de los teleadictos no presenta áreas cerebrales desocupadas, aunque las que tiene seguro que podrían rendir más. El cerebro posee plasticidad, pero no es ningún almacén de reserva.

(*50 Great myths of popular science*. S. O. Lilienfeld et al. Wiley, Nueva York, 2010)

Las dos caras del estrés

La presión psíquica puede acarrear olvidos, incluso lagunas en la memoria. Sin embargo, también puede favorecer la capacidad de memorizar

MATHIAS V. SCHMIDT Y LARS SCHWABE

CABEZAS QUE ECHAN HUMO
Los exámenes constituyen una situación de estrés clásica. Estas circunstancias estresantes pueden dejar la memoria en blanco.

DREAMSTIME / CRISTI M.

Todavía quedan cinco minutos antes de que arranque el tren. Mi taxi permanece parado en el semáforo en rojo; hay que conseguir pasar en este turno. ¡No puedo llegar tarde de nuevo! Ahí delante está la estación. ¿Por qué tiene que haber siempre tanta gente las vísperas de festivos? Subo al andén corriendo a toda velocidad. El revisor da en ese preciso momento la señal de partida. El corazón me late a mil; tengo la frente perlada de gotas de sudor. Me hundo en el asiento del vagón. Una vez más, lo he conseguido.

¿Reconoce usted este tipo de situaciones? Ya sea por el apremio al que nos lleva la falta de tiempo, ya por la presión de la competencia, ya por las valoraciones críticas de los semejantes, el estrés forma parte de la rutina de la mayoría de los humanos. Una reacción, por otro lado, que activa un sistema biológico muy parecido en todos los vertebrados. Protagonistas de este sistema son las hormonas **adrenalina**, noradrenalina y **cortisol**, las cuales desarrollan en el cuerpo efectos dirigidos, sobre todo, a responder ante situaciones agudas y difíciles. Algunos de dichos efectos son la activación del sistema cardiocirculatorio o la aceleración de la respiración. Aunque la influencia del estrés va todavía más allá: afecta también al aprendizaje y a la memoria.

Quizá guarde usted recuerdo de algún examen al que asistió en época escolar o en la universidad. A pesar de que se había preparado para la evaluación durante horas y días, al salir de la prueba le invadió un sentimiento de descontento: no había podido recordar aquellos datos clave que, tras el examen, reflotaban en su mente de manera casi espontánea. ¿Por qué? Una posible razón sería la angustia que se siente durante la espera para la prueba de evaluación. Según diversos trabajos, el estrés puede perjudicar la activación de la memoria.

EN SÍNTESIS

Estrés, aprendizaje y memoria

1 El estrés puede reducir las capacidades de aprendizaje y memoria. Ello acontece sobre todo cuando los agentes estresantes no tienen nada que ver con la situación de aprendizaje.

2 Las experiencias que provocan que nuestro cuerpo se conmocione se adhieren de forma inmediata en la memoria. En ese caso, el estrés estimula la capacidad de aprendizaje.

3 Las hormonas del estrés (adrenalina, noradrenalina y cortisol) fuerzan cambios estructurales en las neuronas, y con ello, la capacidad de memorizar.

1. DE: SCHWABE, L. ET AL.: STRESS MODULATES THE USE OF SPATIAL AND STIMULUS-RESPONSE LEARNING STRATEGIES IN HUMANS. EN *LEARNING & MEMORY*, VOL. 14, N.OS 1-2, PÁGS. 109-116; 2007. CORTESÍA DE *LEARNING & MEMORY*, COLD SPRING HARBOUR LABORATORY PRESS, 2009

TEST DE LA ESTRATEGIA DE APRENDIZAJE
En este experimento, los sujetos deben aprender dónde se halla de entre cuatro cartas ocultas bajo un papel y dispuestas sobre la mesa, la «carta ganadora». Los voluntarios estresados recuerdan el lugar del naipe premiado sirviéndose de marcadores de posición individuales (la maceta). Los participantes «relajados», en cambio, preferían orientarse por el aspecto general de la habitación.

En un ensayo realizado en 2005 en la Universidad de Düsseldorf, Sabrina Kuhlmann, Marcel Piel y Oliver Wolf propusieron a una serie de voluntarios una situación ficticia; consistía en solicitar empleo bajo presión. Poco después, los probandos debían recordar palabras de contenido neutro y emocional que habían aprendido el día anterior. El estrés antes del test de memoria provocó una clara merma de la capacidad memorística para las palabras emocionales. Sin embargo, los sujetos estresados recordaron los conceptos neutros con el mismo buen resultado que aquellos que no habían pasado por la prueba previa de sobrecarga. Una explicación de ello estriba en que el estrés afecta de forma negativa la memoria cuando, de forma simultánea, se activa la amígdala, una estructura cerebral importante para el procesamiento de las emociones.

¿Provoca el estrés que una persona se torne olvidadiza? No. La presión psíquica, en determinadas circunstancias, incluso puede mejorar la recuperación de los recuerdos. De hecho, las experiencias emocionales, sean positivas o negativas, permanecen adheridas a la memoria de forma efectiva. ¿Qué acontecimientos del año pasado recuerda? Lo más probable es que le venga a la cabeza la vivencia de aquellas experiencias más alegres, penosas o molestas.

Larry Cahill y sus colaboradores, de la Universidad de California en Irving, investigaron en 2003 si aumentaba la capacidad memorística con la aplicación de una situación de estrés tras una tarea de aprendizaje. Primero mostraron a los probandos una serie de imágenes neutras y emocionales; a continuación, algunos de ellos debían sumergir su mano en agua helada durante unos minutos, situación que provoca estrés corporal. Una semana más tarde se llevó a cabo el test de memoria: los participantes que, tras el aprendizaje, experimentaron la circunstancia estresante recordaban más imágenes que aquellos a quienes se les había ahorrado la experiencia desagradable. De nuevo se demostró que el estrés resulta eficaz solo en relación con los estímulos emocionales.

Las experiencias que ocasionan un trastorno de estrés postraumático tienen consecuencias especialmente notables para la memoria. Este cuadro clínico se caracteriza por los recuerdos de la experiencia desagradable (un accidente o una violación), los cuales se intrusan en la mente del sujeto una y otra vez. Los investigadores suponen que tales recuerdos se hallan adheridos fuertemente a la memoria debido a que las hormonas del estrés segregadas fuerzan su consolidación, esto es, el anclaje de una experiencia en la memoria de larga duración.

¿Cómo pueden explicarse los efectos en apariencia contradictorios del estrés sobre la memoria y la consolidación de los recuerdos? El grupo de trabajo en torno a Marian Joëls, de la Universidad de Ámsterdam, propuso en 2006 un modelo según el cual debemos diferenciar dos fases: en la primera, las hormonas y los neurotransmisores segregados como reacción ante la presión psíquica fuerzan la atención, lo cual favorece el proceso de aprendizaje; en una segunda y transcurrido un cierto tiempo, la hormona cortisol dificulta el procesamiento de informaciones que no dependen del suceso generador de estrés. Este «blindaje», al desconectar todo tipo de distracción, podría reforzar la consolidación de los recuerdos relevantes.

Examen en modo «blindaje»

Acorde con lo dicho, deberíamos recordar de manera nítida situaciones como la referente a las prisas por llegar a la estación, descrita al comienzo del artículo. Los efectos del estrés que potencian el aprendizaje también explicarían la relación entre el aprendizaje y la presión que se deriva de él. En cambio, durante un examen, la capacidad de recuerdo se dificulta porque nuestro sistema

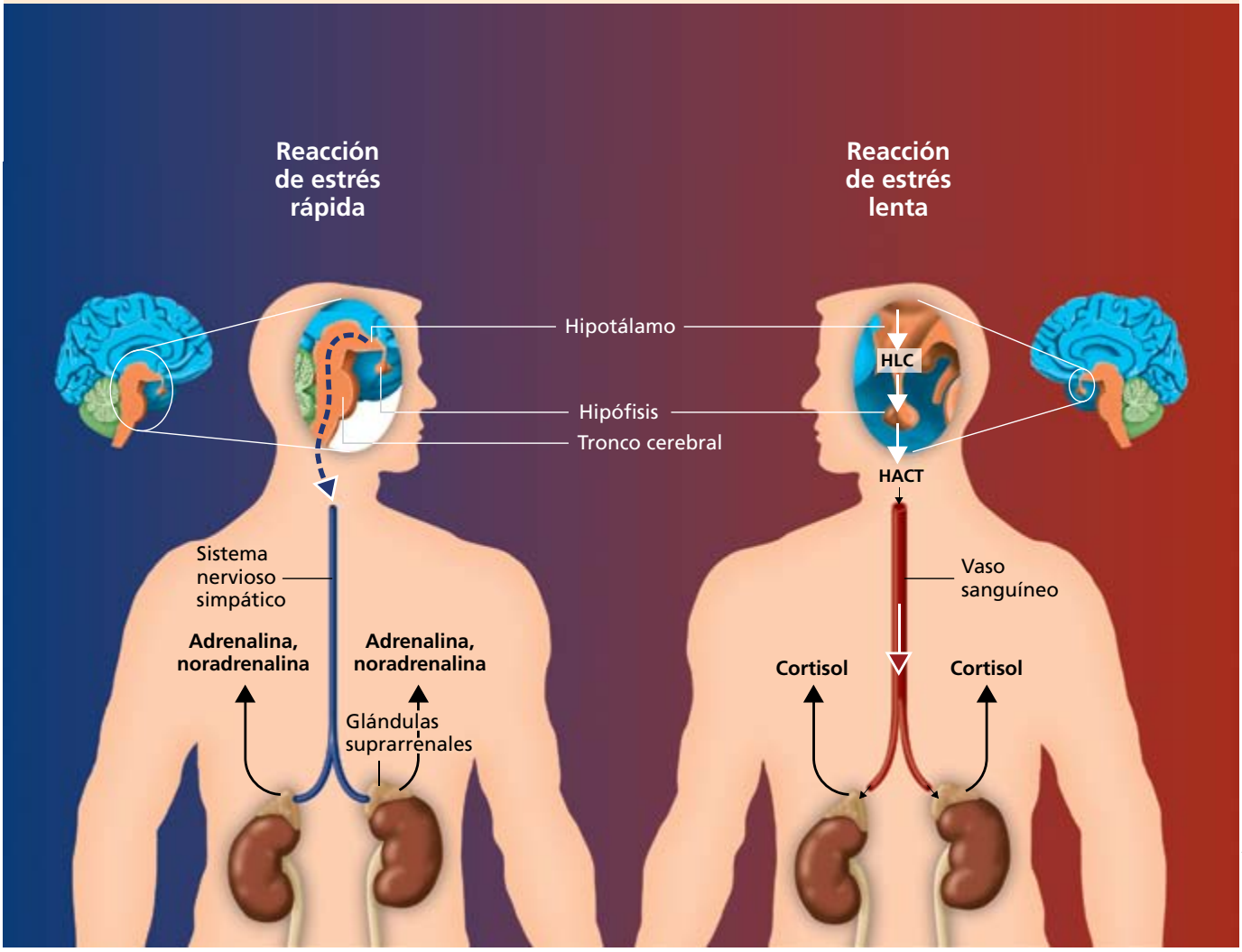
Los dos sistemas de manejo del estrés

Si caemos en una situación supuestamente amenazante, enviamos al hipotálamo una señal de alarma. Esa señal de emergencia corre por fibras del sistema nervioso simpático hasta llegar a la médula de las glándulas suprarrenales. Estas segregan las hormonas del estrés adrenalina y noradrenalina, las cuales, en un santiamén, preparan a nuestro cuerpo para la lucha o la huida: se movilizan las reservas de energía; aumentan la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca para proporcionar a la musculatura una mayor cantidad de materias alimenticias; la respiración se torna más rápida, de forma que llegue más oxígeno al cerebro, y se liberan sustancias que reducen nuestra sensibilidad al dolor y otras que minimizan la pérdida de sangre ante la posibilidad de que se produzcan heridas.

Junto a esa rápida «tropa de intervención» en torno a la adrenalina y a la noradrenalina, la activación del hipotálamo llama a un segundo equipo de defensa hormonal que se pone en marcha de forma más retardada: el eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal. La hormona liberadora de corticotropina (HLC), formada en el hipotálamo, pasa por una red capilar sanguínea especial a la hipófisis, una glándula hormonal del tamaño de una almendra que se localiza en la base del cráneo a la altura de la nariz. Allí, dicha hormona efectúa la liberación de una segunda: la hormona adrenocorticotropa (HACT). Esta última pasa al torrente sanguíneo y llega a la corteza suprarrenal donde origina la liberación de cortisol, la hormona del estrés más importante en el ser humano.

El cortisol refuerza el efecto de la adrenalina y de la noradrenalina, pero también inicia la vuelta al estado normal: amortigua las reacciones primarias de estrés, de inflamación y de inmunidad, transforma la materia alimenticia asimilada en grasa y en glucógeno, y repone los depósitos de energía vaciados.

Ambas líneas de defensa colaboran de manera coordinada en la adaptación ante situaciones agudas de estrés. También nos preparan para situaciones futuras semejantes, entre otras formas, mediante la elaboración del recuerdo de la experiencia acontecida.



GEHIRN UND GEIST / ART FOR SCIENCE

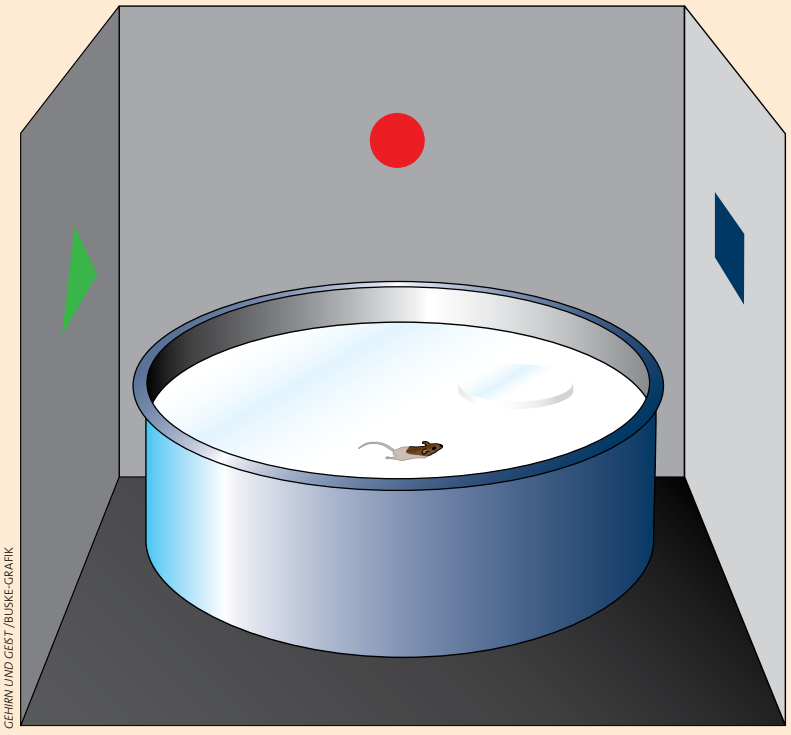
¿Cómo aprende el ratón?

La mayoría de los experimentos sobre la influencia del estrés en el aprendizaje y en la memoria se han llevado a cabo con múridos. Se consideran clásicos los ensayos realizados por el psicólogo experimental Burrhus Frederic Skinner (1904-1990), quien enseñó a sus animales de experimentación a apretar un botón ante una determinada señal (el encendido de una lámpara) para recibir una recompensa en forma de alimento. Con la caja de Skinner podía medirse el efecto de factores externos (el estrés) sobre los procesos de memoria.

Otros experimentos se basan en estímulos disuasorios. Con frecuencia se utiliza el laberinto acuático, desarrollado en 1984 por Richard Morris, de la Universidad escocesa de St. Andrews. Dicho laberinto permite determinar el aprendizaje espacial. Se trata de una pileta grande y redonda llena de agua teñida de blanco. Justo debajo del nivel del líquido se esconde una pequeña plataforma que los roedores no pueden ver. En cuanto el ratón trepa a la plataforma sumergida, se libera de la humedad desagradable y fría del agua.

La motivación del roedor parece, pues, clara: cuanto antes encuentre la «isla» de salvación, tanto más rápido saldrá del agua. Los animales pueden orientarse con la ayuda de marcas en la pileta del agua y en su entorno cercano. La primera vez, los múridos encuentran la plataforma por casualidad. Al repetir la prueba aprenden con rapidez dónde se halla el soporte y nadan sin rodeos hasta él. Mediante variaciones en la longitud del intervalo temporal entre los ensayos puede comprobarse la memoria espacial de corta y larga duración.

(«Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat». R. Morris, en *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 11, n.º 1, págs. 47-60, 1984)



GEHIRN UND GEIST / BUSKE-GRAFIK

de estrés ya lleva varias horas activado debido a la ansiedad de espera, por lo que se encuentra ya en modo «blindaje».

El estrés influye no solo en cuánta información mantenemos en la cabeza, sino también en qué contenido conservamos. Nuestra memoria se divide en subsistemas que se diferencian entre sí, sea por su función, sea por las estructuras cerebrales que los componen. Dicho de forma metafórica: lejos de que nuestra memoria se asemeje a un gran armario ropero en el que tienen cabida todas las experiencias y aprendizajes, la memoria se compone de una variedad de pequeños armarios ubicados en sitios diferentes de la habitación (el cerebro) y cada uno con un contenido específico.

Recuerdos resistentes al estrés

Algunos de estos subdepartamentos, caso de la memoria episódica, la cual pone a nuestra disposición recuerdos autobiográficos [*véase* «Érase una vez mañana», por Thomas Grüte; MENTE Y CEREBRO n.º 37, 2009], resultan muy sensibles al estrés. Por el contrario, la memoria de procedimiento, es decir, para las capacidades prácticas (ir en bicicleta o escribir a máquina), apenas sufre su influencia. Los distintos sistemas de memoria trabajan de forma paralela; incluso pueden entrar en competencia entre sí. El estrés determina el sistema que recibe preeminencia.

En 2007, en la Universidad de Trier, provocamos una situación de tensión a una serie de voluntarios por medio del estandarizado Test Social de Trier. Queríamos comprobar el efecto del estrés en las estrategias de aprendizaje. Los probandos debían dar una conferencia en público sin haberla podido preparar previamente; a continuación se les pedía que ejecutaran ejercicios de cálculo mental. Por último, llevaban a cabo la tarea de aprendizaje propiamente dicha: presentábamos a los participantes doce veces, una tras otra, una mesa sobre la que se encontraban cuatro cartas ocultas bajo otros tantos folios de papel. Debían elegir una carta especial, la «ganadora». La probabilidad de elegirla era, por tanto, de una entre cuatro. Por cada elección correcta, los voluntarios recibían 50 céntimos de euro. Los probandos desconocían que la carta premiada se encontraba siempre en el mismo lugar: justo al lado de una maceta sobre la mesa.

Al principio de la prueba, los sujetos solo acertaban de casualidad la carta ganadora. No obstante,

tras cada nueva mano, buscaban pistas que les pudieran indicar dónde se hallaba esa vez. Con ese objetivo, pusieron en práctica dos estrategias: o bien se orientaban por las relaciones entre los objetos de la habitación (la puerta, la ventana, un cuadro colgado en la pared o una silla situada en un rincón); o bien aprendían que la carta premiada se encontraba al lado de la planta, con lo que construían una relación estímulo-respuesta.

Para saber la estrategia que seguía cada uno de ellos tan solo había que cambiar la maceta de lugar. Si los probandos elegían la carta donde previamente había estado la carta ganadora, colegíamos que se habían orientado por los rasgos espaciales (los objetos de la habitación). Pero si señalaban la carta situada junto a la nueva posición de la planta, inferíamos que utilizaban la estrategia de estímulo-respuesta. La conclusión a la que llegamos fue la siguiente: algunos de los voluntarios no estresados se decantaban por la estrategia espacial, más exigente pero también más segura. En cambio, los probandos estresados se inclinaban casi todos por la relación, quizá más simple, de estímulo-respuesta.

Flexibilidad reducida

Estos resultados, junto con los datos de otras investigaciones, confirman que los cambios del sistema de memoria condicionados por el estrés reducen la flexibilidad del conocimiento adquirido; se dificulta así el paso a una nueva situación. Si bajo estrés memorizamos solo que en la estación de tren la segunda salida a la derecha conduce al andén, tal conocimiento apenas nos servirá de ayuda en caso de que nos encontremos con la entrada principal cerrada por obras, por lo que no nos quede más remedio que entrar al edificio por otro acceso.

En 2009 constatamos en Bochum la hipótesis de que el estrés simplifica el comportamiento de aprendizaje a costa de la flexibilidad. Solicitamos a la mitad de nuestros voluntarios que introdujeran varias veces la mano en agua helada; a los miembros del grupo de control se les indicó la misma acción, pero con agua templada. A continuación, se les ofreció la posibilidad de beber cacao o zumo de naranja, productos que debían elegir con un clic del cursor sobre uno de los símbolos que aparecían en una pantalla de ordenador. Con rapidez, los voluntarios comprendieron qué símbolo correspondía a qué bebida.

Una vez saciada la sed, ofrecimos algo de comer a los participantes: podían elegir entre pudín de chocolate y naranjas. Tal y como esperábamos, los sujetos del grupo de control evitaron en esta fase del experimento el cacao o el zumo de naranja; en cambio, el caso de los estresados fue distinto. Pese a que manifestaron no desear más bebida, clicaron de nuevo el símbolo digital correspondiente. De hecho, se habían vuelto víctimas de la costumbre: el estrés había puesto en marcha el «piloto automático» de estos probandos. Desde el punto de vista evolutivo, el fenómeno de «automatismo» tiene sus ventajas, ya que permite al cerebro concentrarse en aquello importante en situaciones de estrés.

¿Qué procesos se esconden en la base de estas estrategias de aprendizaje? Las técnicas de neuroimagen, como la tomografía por resonancia magnética funcional (**TRMf**), posibilitan la asignación de áreas cerebrales a procesos cognitivos, aunque no permiten todavía responder a la pregunta sobre qué procesos moleculares intervienen. Para la investigación de los efectos del estrés sobre la memoria, los científicos deben recurrir a los animales de experimentación.

¿Puede investigarse realmente en animales las situaciones complejas relacionadas con la memoria humana? La respuesta es sí. Los animales, al igual que los humanos, se ven forzados a memorizar lugares y sucesos. ¿Dónde encontré ayer comida? ¿Dónde está mi nido? ¿Qué lugares son peligrosos y conviene evitar? Un recuerdo fidedigno en momentos emocionalmente estresantes resulta imprescindible para la supervivencia de los organismos que viven en libertad. Los rendimientos memorísticos de los animales de experimentación pueden medirse a través de diferentes metodologías, entre ellos, el laberinto acuático. En él, los roedores deben recordar la posición de una plataforma escondida bajo el agua.

Los estudios de esa índole han puesto de manifiesto que los ratones y las ratas reaccionan al estrés igual que los humanos. Melly Oitzl y sus colaboradores de la Universidad de Leiden comprobaron en 1992 que los roedores que carecían de un sistema de estrés aprendían peor. Las ratas que no podían producir corticosterona (hormona del estrés equivalente al cortisol humano), debido a que les habían extirpado las glándulas suprarrenales, necesitaban más tiempo para situar la plataforma en el laberinto acuático. El mismo

GLOSARIO

Adrenalina

Hormona producida por la médula suprarrenal que pone al cuerpo en estado de alarma.

Cortisol

Hormona producida por la corteza suprarrenal. Lleva a la descomposición de las proteínas y eleva el nivel de glucemia.

Tomografía por resonancia magnética funcional (TRMf)

Se trata de un procedimiento de neuroimagen que mide los cambios en la circulación sanguínea cerebral, los cuales se producen a la par que la actividad neuronal.

Para la investigación de los efectos del estrés sobre la memoria, los científicos recurren a los animales de experimentación

GLOSARIO

Potenciación a largo plazo (PLP)

Se refiere al reforzamiento mantenido durante horas y hasta días de la transmisión sináptica entre las neuronas. Supone un fundamento importante de la memoria.

Molécula de adhesión celular

Proteína de membrana que vincula las células entre sí o con sustancias extracelulares.

Molécula de adhesión celular neuronal (MACN)

La molécula de adhesión celular neuronal desempeña una función decisiva en el desarrollo del sistema nervioso, así como en las modificaciones de la actividad sináptica.

efecto producía el bloqueo farmacológico de los receptores hormonales de la corticosterona en el cerebro. Por tanto, el rendimiento memorístico de los animales mejora bajo la influencia de las hormonas del estrés.

Múridos en el laberinto

Sin embargo, el estrés no relacionado y no acoplado en el tiempo con la situación de aprendizaje disminuye la eficacia de la memoria, según constataron David Diamond, de la Universidad de Florida del Sur en Tampa, y sus colaboradores en 1996. Los investigadores habían enseñado a unas ratas que siete de un total de catorce calles de un laberinto escondían comida.

Una vez aprendida la lección, comenzó el experimento. Los científicos aguardaron a que los múridos devoraran cuatro de las siete golosinas escondidas, momento en el que decidieron alejar a los animales durante cuatro horas del laberinto experimental. Tras ese período de tiempo, ¿podrían recordar los roedores qué pasadizos habían visitado y cuáles albergaban todavía una apetitosa recompensa? Solo las ratas no estresadas mantuvieron en la memoria los tres lugares restantes donde había comida. En cambio, si se estresaba a los animales antes de la prueba a base de colocarles en un entorno extraño, cometían más errores en su búsqueda.

El estrés incontrolable, es decir, el que no origina la situación de aprendizaje, puede influir de forma negativa en la eficacia de la memoria. A menudo, este efecto alcanza tal extremo que las experiencias estresantes duraderas o intensas llegan a empeorar las capacidades cognitivas. Nuestro grupo del Instituto Max Planck de Psiquiatría en Múnich demostró en 2009 que los ratones que habían sido sometidos en su juventud a un estrés crónico presentaban en la edad adulta un rendimiento memorístico peor que el de sus hermanos.

Los ratones sometidos en su juventud a un estrés crónico mostraron en la edad adulta una eficacia memorística inferior a la de sus hermanos

¿Dónde se encuentra mi andén?

La memoria se basa, a grandes rasgos, en enlaces estructurales entre células nerviosas: las sinapsis. Un determinado estímulo (la visión de una estación) desencadena una cascada de señales que lleva a la activación de lo aprendido (¿Dónde se halla mi andén?). Las hormonas del estrés intervienen en la modificación de las sinapsis, de manera que influyen en el rendimiento de la memoria.

Por regla general se entiende que, al aprender, se refuerzan circuitos neuronales concretos. Ello permite que las señales eléctricas de una neurona perteneciente a este circuito se transmitan de modo más rápido a la célula vecina gracias a la potenciación a largo plazo (**PLP**). Dicho fenómeno constituye la base de la plasticidad sináptica, es decir, supone la posibilidad del cerebro de reforzar o debilitar circuitos nerviosos dependientes de la actividad. Si las hormonas del estrés actúan en el espacio temporal correcto sobre las células nerviosas, se estimula entonces la PLP , y con ello, el recuerdo de un suceso o de un lugar. Pero si las hormonas no aparecen en concordancia temporal con lo aprendido, se debilitan las uniones entre las neuronas, por lo que la capacidad memorística disminuye.

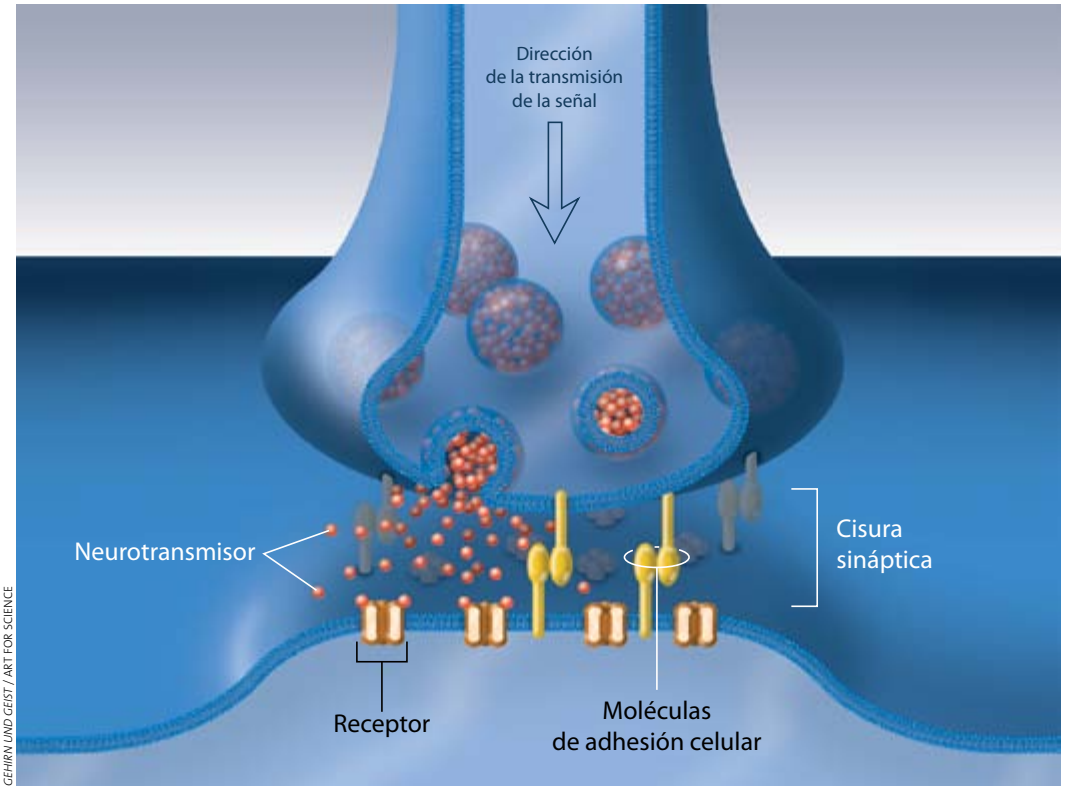
El grupo de Jeansok Kim, de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles, comprobó en el año 1996 el efecto de las hormonas del estrés en el hipocampo de las ratas. Dicha área cerebral actúa como «la estación central» para la formación y la consolidación de los contenidos espaciales de la memoria. Los receptores de las hormonas del estrés, que modulan la eficacia de la memoria, se encuentran allí en alta concentración.

Las **moléculas de adhesión celular** podrían ser una pieza clave en los procesos celulares de aprendizaje. Tales proteínas estabilizan las sinapsis, de manera que posibilitan la transmisión de señales entre neuronas. No obstante, las moléculas no solo sirven como elementos estáticos de construcción: también colaboran en la regeneración de conexiones entre las neuronas, de forma que favorecen la plasticidad de las sinapsis.

El estrés puede determinar la lectura de los genes para dichas moléculas y, con ello, influir directamente en el proceso de aprendizaje. Como puso de manifiesto el grupo de Carmen Sandi, de la Escuela Superior Federal de Lausana, el estrés activa las **moléculas de adhesión celular neuronal** (**MACN**) en el hipocampo, estimulando la formación de la memoria a largo plazo. Los ratones transgénicos en los que se impedía la activación de las MACN mostraban un comportamiento de aprendizaje peor que los múridos del grupo de control.

Dos en uno

Desde el punto de vista de su influencia en el aprendizaje y en la memoria, el estrés tiene dos caras: por un lado, aumenta la capacidad de recuerdo



GEHIRN UND GEIST / ART FOR SCIENCE

UNA UNIÓN ESTRECHA

En una sinapsis, los estímulos nerviosos saltan de una neurona a la siguiente. A tal fin, la célula nerviosa presináptica libera unos mensajeros (neurotransmisores), que, tras atravesar la cisura sináptica, alcanzan la neurona postsináptica donde se unen a unos receptores. Unas moléculas de adhesión celular especiales conectan ambas neuronas a través de la cisura sináptica y estabilizan la sinapsis. Según se sabe, el estrés influye en la producción de las moléculas de adhesión celular, y con ello, sobre la memoria de larga duración.

de sucesos emocionales e importantes mientras que los no relevantes quedan relegados; por otro, si el estrés sobreviene crónico o de forma intensa, esos mecanismos de adaptación pueden resultar perjudiciales. Cuando sepamos qué mecanismos se hallan tras los efectos, tanto los positivos como los nocivos, es posible que podamos desarrollar medicamentos nuevos contra las enfermedades cognitivas dependientes del estrés, quizás incluso contra la enfermedad de Alzheimer.

El programa de investigación MemStick, promovido por la Unión Europea, estudia desde 2008 la influencia de las moléculas de adhesión celular sobre los procesos de la memoria. Un equipo internacional intenta ahondar en los mecanismos de acción de las enfermedades cognitivas, así como ensayar nuevos tratamientos. La hipótesis parece en principio muy sencilla: si las moléculas de adhesión celular son responsables de los procesos memorísticos, debería ser posible desarrollar sustancias análogas que estimularan la función de dichas moléculas. Los científicos han desarrollado un «péptido mimético» para la MACN, es decir, una pequeña proteína que se asemeja a una parte de esta molécula de adhesión. Las ratas que durante un estrés crónico fueron tratadas con este péptido mostraron una escasa mengua de sus capacidades cognitivas.

El éxito permite confiar en que algún día puedan evitarse las consecuencias negativas del estrés sobre los procesos de la memoria; incluso en que se anulen por completo. También queda abierta la posibilidad de usar los efectos positivos de la presión psíquica en la capacidad para recordar. Es necesario continuar descifrando los mecanismos del estrés, del aprendizaje y de la memoria.

Mathias V. Schmidt *es doctor en biología e investigador en el Instituto Max Planck de Psiquiatría en Múnich.* ***Lars Schwabe****, doctor en psicología por la Universidad de Trier, realiza un posdoctorado en la Universidad Ruhr-Bochum.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 52

Para saber más

Stress modulates the use of spatial and stimulus-response learning strategies in humans. L. Schwabe et al. en *Learning & Memory*, vol. 14, n.os 1-2, págs. 109-116, 2007.

Stress prompts habit behavior in humans. L.Schwabe, O. T. Wolf en *The Journal of Neuroscience*, vol. 29, n.º 22, págs. 7191-7198, 2009.

Chronic social stress during adolescence induces cognitive impairment in aged mice. V. Sterlemann et al. en *Hippocampus* 10.1002/hipo.20655, 2009.

Splintered by stress: The good and bad of psychological Pressure. M. V. Smith y L. Schwabe, en *Scientific American Mind*, vol. 22, págs. 22-29, 2011.

Stress effects on memory: An update and integration. L. Schwabe, M. Joëls, B. Roozendaal, O. T. Wolf y M. S. Oitzl, en *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 36, n.º 7, 2012.

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Ejemplares atrasados de *Investigación y Ciencia*: 6,50€

PROMOCIONES

5 EJEMPLARES AL PRECIO DE 4

Ahorre un 20 %

5 ejemplares de *MENTE Y CEREBRO*
o 5 ejemplares de *TEMAS*
por el precio de 4 = 26,00 €

SELECCIONES TEMAS

Ahorre más del 30 %

Ponemos a su disposición grupos de 3 títulos de *TEMAS* seleccionados por materia.

3 ejemplares al precio de 2 = 13,00 €

1. ASTRONOMÍA
Planetas, Estrellas y galaxias, Presente y futuro del cosmos
2. BIOLOGÍA
Nueva genética, Virus y bacterias, Los recursos de las plantas
3. COMPUTACION
Máquinas de cómputo, Semiconductores y superconductores, La información
4. FÍSICA
Núcleos atómicos y radiactividad, Fenómenos cuánticos, Fronteras de la física
5. CIENCIAS DE LA TIERRA
Volcanes, La superficie terrestre, Riesgos naturales
6. GRANDES CIENTÍFICOS
Einstein, Newton, Darwin
7. MEDICINA
El corazón, Epidemias, Defensas del organismo
8. MEDIOAMBIENTE
Cambio climático, Biodiversidad, El clima
9. NEUROCIENCIAS
Inteligencia viva, Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente, El cerebro, hoy
11. LUZ Y TÉCNICA
La ciencia de la luz, A través del microscopio, Física y aplicaciones del láser
12. ENERGÍA
Energía y sostenibilidad, El futuro de la energía (I), El futuro de la energía (II)

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN (BSA)

Ahorre más del 60 %

Los 7 títulos indicados de esta colección por 75 €

- Tamaño y vida
- Partículas subatómicas
- Construcción del universo
- La diversidad humana
- El sistema solar
- Matemáticas y formas óptimas
- La célula viva (2 tomos)

Las ofertas son válidas hasta agotar existencias.

TAPAS DE ENCUADERNACIÓN

DE *INVESTIGACIÓN Y CIENCIA*
ANUAL (2 tomos) = 10,00 €
más gastos de envío = 5,00 €

Si las tapas solicitadas, de años anteriores, se encontrasen agotadas remitiríamos, en su lugar, otras sin la impresión del año.

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN

Edición en rústica

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
012-3	El sistema solar	12 €
016-6	Tamaño y vida	14 €
025-5	La célula viva	32 €
038-7	Matemática y formas óptimas	21 €

Edición en tela

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
004-2	La diversidad humana	24 €
013-1	El sistema solar	24 €
015-8	Partículas subatómicas	24 €
017-4	Tamaño y vida	24 €
027-1	La célula viva (2 tomos)	48 €
031-X	Construcción del universo	24 €
039-5	Matemática y formas óptimas	24 €
046-8	Planeta azul, planeta verde	24 €
054-9	El legado de Einstein	24 €

GASTOS DE ENVÍO

(Añadir al importe del pedido)

	España	Otros países
1er ejemplar	2,00 €	4,00 €
Por cada ejemplar adicional	1,00 €	2,00 €

Para efectuar su pedido:

Teléfono: (34) 934 143 344

A través de nuestra Web:

www.investigacionyciencia.es

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,50€

MyC 1: Conciencia y libre albedrío
MyC 2: Inteligencia y creatividad
MyC 3: Placer y amor
MyC 4: Esquizofrenia
MyC 5: Pensamiento y lenguaje
MyC 6: Origen del dolor
MyC 7: Varón o mujer: cuestión de simetría
MyC 8: Paradoja del samaritano
MyC 9: Niños hiperactivos
MyC 10: El efecto placebo
MyC 11: Creatividad
MyC 12: Neurología de la religión
MyC 13: Emociones musicales
MyC 14: Memoria autobiográfica
MyC 15: Aprendizaje con medios virtuales
MyC 16: Inteligencia emocional
MyC 17: Cuidados paliativos
MyC 18: Freud
MyC 19: Lenguaje corporal
MyC 20: Aprender a hablar
MyC 21: Pubertad
MyC 22: Las raíces de la violencia
MyC 23: El descubrimiento del otro
MyC 24: Psicología e inmigración
MyC 25: Pensamiento mágico
MyC 26: El cerebro adolescente
MyC 27: Psicograma del terror
MyC 28: Sibaritismo inteligente
MyC 29: Cerebro senescente
MyC 30: Toma de decisiones
MyC 31: Psicología de la gestación
MyC 32: Neuroética
MyC 33: Inapetencia sexual
MyC 34: Las emociones *
MyC 35: La verdad sobre la mentira
MyC 36: Psicología de la risa
MyC 37: Alucinaciones
MyC 38: Neuroeconomía
MyC 39: Psicología del éxito
MyC 40: El poder de la cultura
MyC 41: Dormir para aprender
MyC 42: Marcapasos cerebrales
MyC 43: Deconstrucción de la memoria
MyC 44: Luces y sombras de la neurodidáctica
MyC 45: Biología de la religión
MyC 46: ¡A jugar!
MyC 47: Neurobiología de la lectura
MyC 48: Redes sociales
MyC 49: Presiones extremas
MyC 50: Trabajo y felicidad
MyC 51: La percepción del tiempo
MyC 52: Claves de la motivación
MyC 53: Neuropsicología urbana
MyC 54: Naturaleza y psique
MyC 55: Neuropsicología del yo
MyC 56: Psiquiatría personalizada
MyC 57: Psicobiología de la obesidad
MyC 58: El poder del bebé
MyC 59: Las huellas del estrés
MyC 60: Evolución del pensamiento
MyC 61: TDAH
MyC 62: El legado de Freud
MyC 63: ¿Qué determina la inteligencia?
MyC 64: Superstición
MyC 65: Competición por el cerebro
MyC 66: Estudiar mejor
MyC 67: Hombre y mujer
MyC 68: La hipnosis clínica

(*) Disponible solo en formato digital

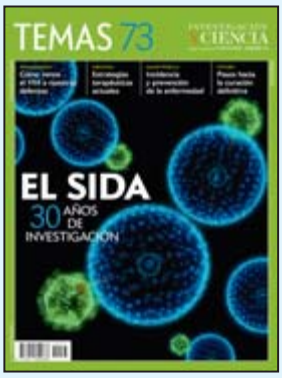
MENTE y CEREBRO Cuadernos

Precio por ejemplar: 6,90€

Cuadernos 1: El cerebro
Cuadernos 2: Emociones
Cuadernos 3: Ilusiones
Cuadernos 4: Las neuronas
Cuadernos 5: Personalidad, desarrollo y conducta social
Cuadernos 6: El mundo de los sentidos
Cuadernos 7: El sueño
Cuadernos 8: Neuroglía
Cuadernos 9: La memoria

TEMAS de INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

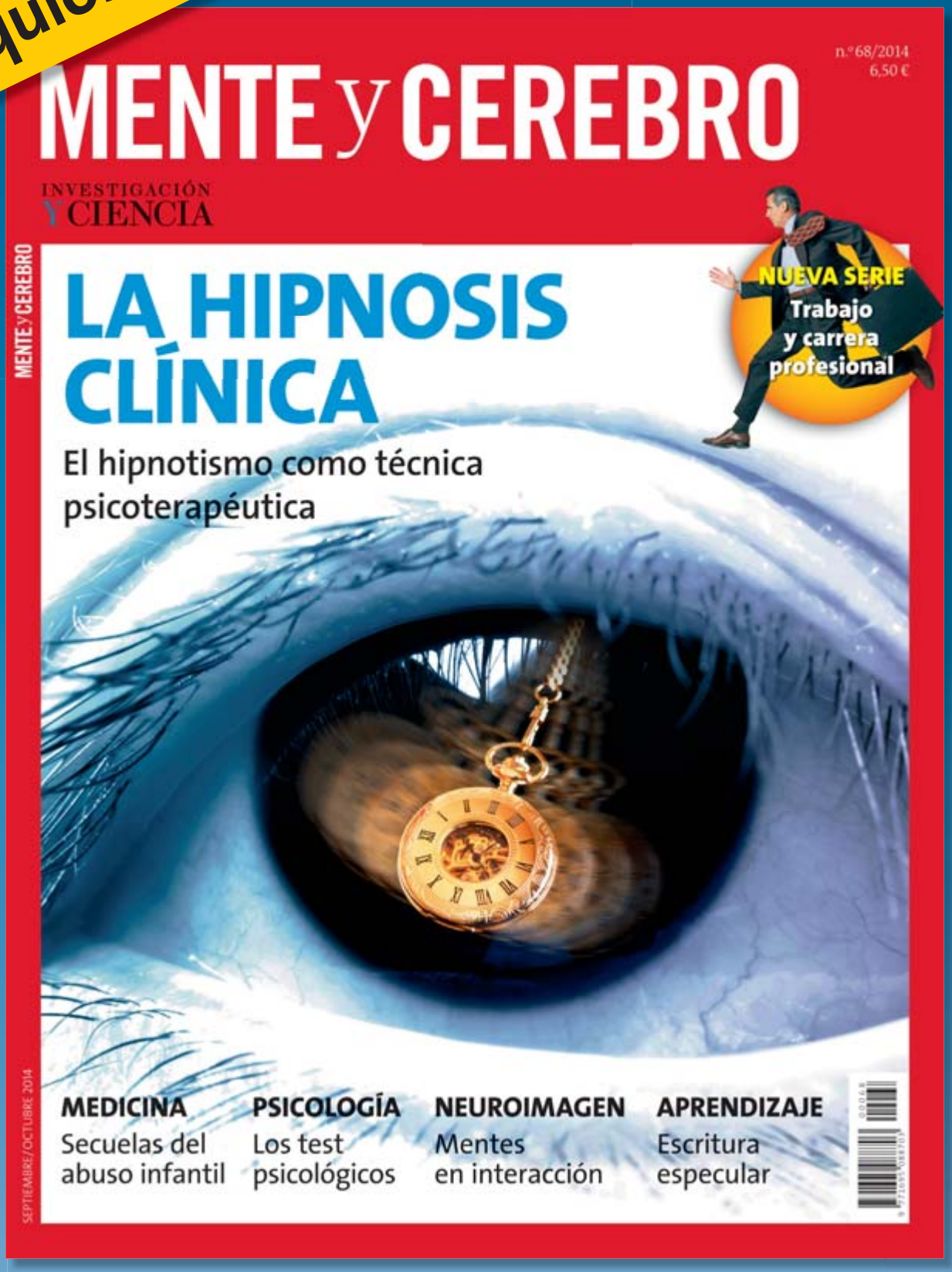
Precio por ejemplar: 6,50€



T-1: Grandes matemáticos *
T-2: El mundo de los insectos *
T-3: Construcción de un ser vivo *
T-4: Máquinas de cómputo
T-5: El lenguaje humano *
T-6: La ciencia de la luz
T-7: La vida de las estrellas
T-8: Volcanes
T-9: Núcleos atómicos y radiactividad
T-10: Misterios de la física cuántica *
T-11: Biología del envejecimiento *
T-12: La atmósfera
T-13: Presente y futuro de los transportes
T-14: Los recursos de las plantas
T-15: Sistemas solares
T-16: Calor y movimiento
T-17: Inteligencia viva
T-18: Epidemias
T-19: Los orígenes de la humanidad *
T-20: La superficie terrestre
T-21: Acústica musical
T-22: Trastornos mentales
T-23: Ideas del infinito
T-24: Agua
T-25: Las defensas del organismo
T-26: El clima
T-27: El color
T-28: La consciencia *
T-29: A través del microscopio
T-30: Dinosaurios
T-31: Fenómenos cuánticos
T-32: La conducta de los primates
T-33: Presente y futuro del cosmos
T-34: Semiconductores y superconductores
T-35: Biodiversidad
T-36: La información
T-37: Civilizaciones antiguas
T-38: Nueva genética
T-39: Los cinco sentidos
T-40: Einstein
T-41: Ciencia medieval
T-42: El corazón
T-43: Fronteras de la física
T-44: Evolución humana
T-45: Cambio climático
T-46: Memoria y aprendizaje
T-47: Estrellas y galaxias
T-48: Virus y bacterias
T-49: Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente
T-50: Newton
T-51: El tiempo *
T-52: El origen de la vida *
T-53: Planetas
T-54: Darwin
T-55: Riesgos naturales
T-56: Instinto sexual
T-57: El cerebro, hoy
T-58: Galileo y su legado
T-59: ¿Qué es un gen?
T-60: Física y aplicaciones del láser
T-61: Conservación de la biodiversidad
T-62: Alzheimer
T-63: Universo cuántico *
T-64: Lavoisier, la revolución química
T-65: Biología marina
T-66: La dieta humana: biología y cultura
T-67: Energía y sostenibilidad
T-68: La ciencia después de Alan Turing
T-69: La ciencia de la longevidad
T-70: Orígenes de la mente humana
T-71: Retos de la agricultura
T-72: Origen y evolución del universo
T-73: El sida
T-74: Taller y laboratorio
T-75: El futuro de la energía (I)
T-76: El futuro de la energía (II)
T-77: El universo matemágico de Martin Gardner

(*) Disponible solo en formato digital

En tu quiosco



Para suscribirse:

www.investigacionyciencia.es

Teléfono: 934 143 344

administracion@investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.